

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2023

N° : 16

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État  
Mention : Neurologie

PAR

EINSIEDLER Maximilian Lucas  
Né le 03/01/1996 à Lörrach (Allemagne)

**L'immunothérapie par anticorps anti-CD20 dans les formes  
progressives de sclérose en plaques : une étude de cohorte**

Président de thèse : Pr. Jérôme De Sèze

Directeur de thèse : Dr. Kévin Bigaut



UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2023

N° : 16

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État  
Mention : Neurologie

PAR

EINSIEDLER Maximilian Lucas  
Né le 03/01/1996 à Lörrach (Allemagne)

**L'immunothérapie par anticorps anti-CD20 dans les formes  
progressives de sclérose en plaques : une étude de cohorte**

Président de thèse : Pr. Jérôme De Sèze

Directeur de thèse : Dr. Kévin Bigaut



Liste des enseignants, PU et MCU



FACULTÉ DE MÉDECINE, MAURITIUS ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition MARS 2022  
Année universitaire 2021-2022

- Prédécan de l'Université
- Doyen de la Faculté
- Premier Doyen de la Faculté
- Doyens honoraires :
  - 1976-1983
  - 1983-1985
  - 1985-1994
  - 1994-2004
  - 2004-2011
- Changé de mission depuis 2010
- Régistré auprès de l'Etat
- Régistré auprès de l'Etat

- M. DEBENS Michel
- M. DEBENS Michel
- M. DEBENS Michel
- M. DEBENS Michel
- M. DEBENS Michel
- M. DEBENS Michel
- M. DEBENS Michel
- M. DEBENS Michel
- M. DEBENS Michel
- M. DEBENS Michel



Recteur  
Vice-Recteur  
Directeur général : M. CALY Michel

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

KAROL L. JAROSLAVSKY, Chargé d'enseignement (enseignement de l'IMMUNOLOGIE)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

Dr. GUY L. JAROSLAVSKY, Immunologie (IMMUNOLOGIE)  
Dr. GUY L. JAROSLAVSKY, Immunologie (IMMUNOLOGIE)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

POSTE	NOM et Prénoms	US	Services Hospitaliers ou Institut de Recherche	Responsabilité de l'Etat National des Universités
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	1984	• Médecin Généraliste, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	1985	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	1986	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	1987	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	1988	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	1989	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	1990	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	1991	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	1992	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	1993	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	1994	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	1995	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	1996	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	1997	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	1998	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	1999	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	2000	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	2001	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	2002	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	2003	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	2004	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	2005	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	2006	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	2007	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	2008	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	2009	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	2010	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	2011	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	2012	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	2013	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	2014	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	2015	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	2016	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	2017	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	2018	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	2019	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	2020	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200
ADJ. P. H. H. H.	ADJ. P. H. H. H.	2021	• Service de Médecine Interne, Médecin	1200

















NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Section(s) du Conseil National des Universités
WALID PRINGS (R.3)	FRS FCI	- Hôpital National des Spécialités, Hôpital de la Santé Internationale - Services Cliniques et de Recherche et de Transplantation - H. Soudan / AP - Département de la médecine préventive et de promotion de la santé (MPS)	SCC - Chirurgie Générale
WAZIM EL VAHED (R.2)	FRS CF	- Hôpital de la Santé Internationale / Hôpital de la Santé	SCD - Pédiatrie

FR - Université FM - Université de la Méditerranée - H.C. - Université FM - FMH - Plateau technique de réhabilitation  
 FRS - Chef de service de la RDS à la Santé Internationale Hospitalière (CSI) / Chef de service de la RDS / Chef de service de la santé internationale  
 CU - Chef de service de la santé internationale (SI) / Chef de service de la santé internationale (SI)  
 FC - Chef de service de la santé internationale (SI) / Chef de service de la santé internationale (SI)  
 CF - Chef de service de la santé internationale (SI) / Chef de service de la santé internationale (SI)  
 H.C. - Chef de service de la santé internationale (SI) / Chef de service de la santé internationale (SI)  
 H. Soudan - Chef de service de la santé internationale (SI) / Chef de service de la santé internationale (SI)  
 AP - Chef de service de la santé internationale (SI) / Chef de service de la santé internationale (SI)  
 MPS - Chef de service de la santé internationale (SI) / Chef de service de la santé internationale (SI)  
 SI - Chef de service de la santé internationale (SI) / Chef de service de la santé internationale (SI)  
 SCC - Chef de service de la santé internationale (SI) / Chef de service de la santé internationale (SI)  
 SCD - Chef de service de la santé internationale (SI) / Chef de service de la santé internationale (SI)

#### A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Section(s) du Conseil National des Universités
WALID PRINGS (R.3)	FRS FCI	- Hôpital National des Spécialités - Santé Internationale (SI) - Services Cliniques et de Recherche et de Transplantation (SI)	SCC - Chirurgie Générale
WAZIM EL VAHED (R.2)	FRS CF	- Hôpital de la Santé Internationale / Hôpital de la Santé Internationale (SI) - Hôpital de la Santé Internationale (SI) - Département de la médecine préventive et de promotion de la santé (MPS)	SCD - Pédiatrie
WAZIM EL VAHED (R.2)	FRS CF	- Hôpital de la Santé Internationale / Hôpital de la Santé Internationale (SI) - Département de la médecine préventive et de promotion de la santé (MPS)	SCD - Pédiatrie









NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme LENOIRMANO Cecile M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie. - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermatologie-Vénérologie
Mme LHERMITTE Benoit M0110		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
M. LUTZ Jean-Christophe M0048		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LHOJET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte / biologique)
Mme MOUTOU Céline ep. GUNTHER M0149	CE	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
M. MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Aina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0111		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC	45.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
M. PENCREACH Ewan M0302		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
M. PFAFF Alexander M0203		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale (PTM HUI)	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PÉTON Anéle M0064		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0120		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
M. PÉVOST Ollivier M0307		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / (PTM HUI) et Faculté	45.01 Option / Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Miroslava M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0065		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marlène M0141		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
M. ROUBE Patrick (cf. AZ) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Dominique M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie - transfusion (type mixte / Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	48.01 Neurologie
Mme SABOU Aina M0066		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale(PTM HUI) - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
M. SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / (PTM HUI) et Faculté	45.01 Option / Bactériologie-virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie / Hygiène hospitalière Option / Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Crystelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	30.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emille M0142		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / (PTM HUI) et Faculté	45.01 Option / Bactériologie-virologie (biologique)
M. TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0109		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
M. TELETIN Marso M0171		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
M. VALLAT Laurette M0174		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie - Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0126		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie / Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0079		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / (PTM HUI) et Fac.	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0119		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ep. MARGANTON M0118		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie // Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
M. ZOLL Jeff rey M0177		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAH Cristian Florin

Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine

72: Épidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques



**B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)**

M. K. DILLIENE	Département d'Infectiologie Médecine / Faculté de Médecine	62	La radiologie - Informatique médicale et des Technologies
M. LAURE LAMET	CLINIQUE 7137 - Ecole IMB / Faculté de Médecine	66	Pharmacologie
Mme WALLEBOSSE	Département d'Infectiologie Médecine / Faculté de Médecine	70	Épidémiologie - Méthodes épidémiologiques et des Technologies
Mme C. ZEROUAT MAMMOT	Département d'Infectiologie Médecine / Faculté de Médecine	70	Conferénciale - Méthodes épidémiologiques et des Technologies
Mme F. COUAS MAMMOT	Département d'Infectiologie Médecine / Faculté de Médecine	70	Conferénciale - Méthodes épidémiologiques et des Technologies
M. VIGNON C. MAMMOT	Département d'Infectiologie Médecine / Faculté de Médecine	62	La radiologie - Informatique médicale et des Technologies
M. ZIVICH AYOUB	Département d'Infectiologie Médecine / Faculté de Médecine	72	La radiologie - Méthodes épidémiologiques et des Technologies

**C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE****C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

M. ASS. GRESSE JEROME	3074	Médecine générale (01/09/2017)
M. ASS. GRESSE JEROME AYM	3075	Médecine générale (01/09/2015)
M. ASS. GRESSE JEROME AYM	3076	Médecine générale (01/11/2015)
M. ASS. GRESSE JEROME AYM	3077	Médecine générale (01/11/2015)
M. ASS. GRESSE JEROME AYM	3078	Médecine générale (01/10/2017)

**C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE**

M. GRESSE JEROME LAURENT JEROME	3079	Médecine générale (01/09/2010) 01/07/2010 (médecine générale)
------------------------------------	------	--

**C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

M. ASS. GRESSE JEROME M. ASS. GRESSE JEROME AYM LAURENT JEROME		Médecine générale (01/09/2010 à 01/09/2012) Médecine générale Médecine générale
--	--	---

**D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES****D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRGE DE LANGUES**

Mme AMMELIOT S. PRAG	3080	Professeure certifiée d'Anglais (09/09/2010)
Mme AMMELIOT S. PRAG	3081	Professeure certifiée d'Anglais (09/09/2010)
Mme BESSENERIE Y. PRAG	3082	Professeure certifiée d'Anglais (09/09/2010)
Mme JURBERT M. PRAG	3083	Professeure certifiée d'Anglais (09/09/2010)
Mme MARIET S. PRAG	3084	Professeure certifiée d'Anglais (09/09/2010)



---

### E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Mme Dr. BENTON Genevieve	+ Médecin généraliste à l'Hôtel-Dieu + Médecin à la Clinique St-Joseph, à l'Hôtel-Dieu, à l'Hôpital St-Joseph et à l'Hôpital St-Joseph à Verdun
M. Dr. MARTEL Marie	+ Médecin gériatrie à l'Hôtel-Dieu + Médecin gériatrie à l'Hôtel-Dieu, à Verdun
Mme Dr. FERLAND Jocelyne	+ Médecin générale + Médecin générale à l'Hôtel-Dieu, à Verdun, à l'Hôtel-Dieu, à Verdun et à l'Hôtel-Dieu, à Verdun
Mme Dr. GAGNON Jocelyne	+ Médecin générale à l'Hôtel-Dieu + Médecin générale à l'Hôtel-Dieu, à Verdun, à l'Hôtel-Dieu, à Verdun et à l'Hôtel-Dieu, à Verdun
M. GAGNON Pierre	+ Médecin généraliste + Médecin généraliste à l'Hôtel-Dieu, à Verdun, à l'Hôtel-Dieu, à Verdun et à l'Hôtel-Dieu, à Verdun
Mme Dr. GAGNON Marie-Claude	+ Médecin générale à l'Hôtel-Dieu + Médecin générale à l'Hôtel-Dieu, à Verdun, à l'Hôtel-Dieu, à Verdun et à l'Hôtel-Dieu, à Verdun
M. Dr. LAFITTE Jacques	+ Médecin généraliste à l'Hôtel-Dieu + Médecin généraliste à l'Hôtel-Dieu, à Verdun, à l'Hôtel-Dieu, à Verdun et à l'Hôtel-Dieu, à Verdun
Mme Dr. GAGNON Marie-Claude	+ Médecin générale à l'Hôtel-Dieu + Médecin générale à l'Hôtel-Dieu, à Verdun, à l'Hôtel-Dieu, à Verdun et à l'Hôtel-Dieu, à Verdun
Mme Dr. KALITKA LUDOVIC Jeanne	+ Médecin générale à l'Hôtel-Dieu + Médecin générale à l'Hôtel-Dieu, à Verdun, à l'Hôtel-Dieu, à Verdun et à l'Hôtel-Dieu, à Verdun
M. HENRI Jacques	+ Médecin généraliste à l'Hôtel-Dieu + Médecin généraliste à l'Hôtel-Dieu, à Verdun, à l'Hôtel-Dieu, à Verdun et à l'Hôtel-Dieu, à Verdun
Mme Dr. LAFITTE Marie	+ Médecin générale à l'Hôtel-Dieu + Médecin générale à l'Hôtel-Dieu, à Verdun, à l'Hôtel-Dieu, à Verdun et à l'Hôtel-Dieu, à Verdun
M. LAFITTE Charles	+ Médecin généraliste à l'Hôtel-Dieu + Médecin généraliste à l'Hôtel-Dieu, à Verdun, à l'Hôtel-Dieu, à Verdun et à l'Hôtel-Dieu, à Verdun
M. BÉGIN Yves	+ Médecin généraliste à l'Hôtel-Dieu + Médecin généraliste à l'Hôtel-Dieu, à Verdun, à l'Hôtel-Dieu, à Verdun et à l'Hôtel-Dieu, à Verdun
M. Dr. ROY Jean-François	+ Médecin généraliste à l'Hôtel-Dieu + Médecin généraliste à l'Hôtel-Dieu, à Verdun, à l'Hôtel-Dieu, à Verdun et à l'Hôtel-Dieu, à Verdun
Mme Dr. ROYERER Marie-Claude	+ Médecin générale à l'Hôtel-Dieu + Médecin générale à l'Hôtel-Dieu, à Verdun, à l'Hôtel-Dieu, à Verdun et à l'Hôtel-Dieu, à Verdun
M. TOPIMANN Charles	+ Médecin généraliste à l'Hôtel-Dieu + Médecin généraliste à l'Hôtel-Dieu, à Verdun, à l'Hôtel-Dieu, à Verdun et à l'Hôtel-Dieu, à Verdun
Mme Dr. WELLS Marie	+ Médecin générale à l'Hôtel-Dieu + Médecin générale à l'Hôtel-Dieu, à Verdun, à l'Hôtel-Dieu, à Verdun et à l'Hôtel-Dieu, à Verdun

---

### F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- M. Dr. GAGNON Yves (Médecin généraliste)  
M. Dr. GAGNON Yves (Médecin généraliste)  
M. Dr. GAGNON Yves (Médecin généraliste)
- M. Dr. GAGNON Yves (Médecin généraliste)  
M. Dr. GAGNON Yves (Médecin généraliste)
- M. Dr. GAGNON Yves (Médecin généraliste)  
M. Dr. GAGNON Yves (Médecin généraliste)
- M. Dr. GAGNON Yves (Médecin généraliste)  
M. Dr. GAGNON Yves (Médecin généraliste)
- M. Dr. GAGNON Yves (Médecin généraliste)  
M. Dr. GAGNON Yves (Médecin généraliste)
- M. Dr. GAGNON Yves (Médecin généraliste)  
M. Dr. GAGNON Yves (Médecin généraliste)
- M. Dr. GAGNON Yves (Médecin généraliste)  
M. Dr. GAGNON Yves (Médecin généraliste)

---

### F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIEE (mi-temps)

M. GAGNON Yves (Médecin généraliste) - M. Dr. GAGNON Yves (Médecin généraliste) - M. Dr. GAGNON Yves (Médecin généraliste)

---

### F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

M. Dr. GAGNON Yves	(015-018)
M. Dr. GAGNON Yves	(015-018)
M. Dr. GAGNON Yves	(015-018)
M. Dr. GAGNON Yves	(015-018)
M. Dr. GAGNON Yves	(015-018)
M. Dr. GAGNON Yves	(015-018)
M. Dr. GAGNON Yves	(015-018)

\* 4 personnes conventionnées









Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



### Dédicaces et remerciements

*Ich widme diese Arbeit meinem Opa der mich immer und in allem unterstützt und begleitet hat.*

Je souhaite tout d'abord remercier les membres du jury qui ont accepté de juger cette thèse.

Je remercie en particulier Professeur Jérôme De Sèze pour avoir accepté la présidence de ce jury de thèse, pour son soutien sans faille tout au long de mon internat, pour l'accueil et l'enseignement au sein du service de neurologie inflammatoire, pour l'aide dans la réalisation de cette thèse, pour l'accompagnement dans le cadre de mon master de neurosciences et pour le soutien dans mon projet d'interCHU. Merci de m'avoir conforté dans mon attrait pour la neurologie inflammatoire et de m'avoir offert la possibilité de poursuivre mon parcours professionnel dans ce domaine.

Je souhaite également remercier chaleureusement Professeur Christine Tranchant pour sa participation à ce jury et son soutien pour mes différents projets durant la première partie de mon internat et surtout pour son sincère dévouement à la neurologie et à la formation des internes.

Merci à Professeur Nicolas Collongues pour sa participation à ce jury, son encadrement lors de mon passage au service d'inflammatoire et pour l'accompagnement dans ce travail de thèse.

Un grand merci à Kévin Bigaut, chef de LA clinique, pour ton encadrement précieux non-seulement en tant que directeur de cette thèse, mais aussi dans le service, auprès des malades, au laboratoire à Illkirch et pendant les gardes qu'on a pu faire ensemble. Tu m'as énormément appris, de la prise en charge de mes premiers patients de neuro-inflammatoire jusqu'à la rédaction d'un article scientifique, en passant par la réalisation d'une PCR, le tout dans une ambiance de blagues et de bonne humeur.

Merci à Laurent Kremer pour ta présence indispensable lors de mon passage en neuro inflammatoire, pour ta gentillesse, ta bonne humeur et ton efficacité remarquable.

Merci à Professeur Mathieu Anheim pour l'encadrement et l'accueil au service des mouvements anormaux malgré les fermetures de lits et le covid.

Merci beaucoup à Thomas Wirth pour ton encadrement exceptionnel lors de mon passage dans le monde des dyskinésies et des tremblements, pour tes cours improvisés dans le bureau des internes sur des mutations génétiques rares dont j'ai oublié les noms, pour ton soutien dans mes différents projets personnels et tes conseils de qualité et surtout pour tes blagues toujours de très bon goût.

Merci à Ouhaïd Lagha-Boukbiza pour m'avoir appris autant de choses variées allant du réglage d'une stimulation cérébrale profonde à des comptines allemandes que même moi je ne connaissais pas. Merci aussi pour tes conseils vestimentaires que j'essaie d'appliquer autant que possible, pour les apéros improvisés dans le bureau des internes et pour ta motivation d'apprendre mon jeu de cartes préféré lors d'une garde un peu calme.

Merci à Professeur Edouard Hirsch pour son apprentissage irremplaçable de l'épileptologie et sa bienveillance. Merci à Paola Valenti-Hirsch pour ses explications pédagogiques sur les mystères de l'EEG. Merci à Carole Lambert et à Ivana Schroder pour un semestre raccourci par le covid mais tout de même formateur et agréable grâce à votre encadrement de qualité.



Merci à Andra Iosif pour sa gentillesse et son aide précieuse, autant au service que pendant les gardes.

Merci à Professeur Valérie Wolff pour son encadrement et ses enseignements lors de mon stage de neurologie vasculaire. Merci à Véronique Quenardelle, Valérie Lauer, Roxana Gheoca et Daniela Bindila pour m'avoir accompagné et épaulé durant mes premiers mois de médecin et mes premières prescriptions.

Je souhaite remercier particulièrement Hanna, ma co-interne d'UNV et du début des isolements covid, des charlottes, des lunettes et des surblouses, des couvre-feux et confinements, mais aussi des dinosaures et des chats. Merci d'avoir été là pour rire en toutes circonstances.

Merci à Augustin pour un semestre en inflammatoire dont je garde un excellent souvenir associant efficacité et fous-rires récurrents.

Merci à Guillemette, ma co-interne nancéenne aux mouvements anormaux, pour ta bonne humeur même pendant les après-midis passés ensemble à compléter des questionnaires génétiques et surtout pour avoir amélioré mon image de la Lorraine.

Merci à Manon et à Lukas, désormais co-internes de ma nouvelle promotion, de m'avoir très bien intégré dans votre année. Merci à vous, à Cécile, Emmanuelle et à Thomas, à Pauline, à Gaetano et à Stanislas pour la grande cohésion entre internes et pour les soirées un peu folles aux journées DES et autres rencontres de neurologie. Merci à tous les autres internes ou anciens internes de neurologie que j'ai pu côtoyer, et notamment à Alexis, Timothée, Amin, Alice, David et Gédéon.

Merci à l'équipe du laboratoire et notamment à Dafni, pour ta gentillesse et ta patience dans tes explications du déroulement des PCR et autres techniques obscures. Merci à Thomas pour avoir facilité mon intégration au labo en étant souvent plus allemand que moi, pour tes conseils pratiques et tes avis tranchés. Merci à Lukas, à Aurélien et à Imane pour votre accueil exceptionnel dans un monde qui était nouveau pour moi.

Je remercie également Christian pour notre amitié perdurant depuis le début des études de médecine, et notamment pour les après-midis café et les soirées tisane. Merci à toi, à Furkan et à Ibrahim pour les innombrables repas au tounsi, les fous-rires à chaque TD pendant 3 ans, les cafés de qualité à la faculté de dentaire, les stages de check-list puis d'externe. Merci également à Liam pour l'aide essentielle à la traduction du texte en anglais.

Je souhaite remercier tous ceux qui ont été à mes côtés sur le chemin parcouru depuis le lycée Jean Mermoz. Merci notamment à Laura, ma colocataire d'il y a 10 ans (!), merci à Amélie, Alexandre (ou plutôt JJ) pour une amitié perdurant au moins depuis les soirées carnaval sundgauviens, merci à Nicolas et Marc qui seront sans aucun doute les meilleurs témoins que je peux m'imaginer. Merci à tous, je suis heureux de vous savoir à mes côtés.

Merci à toute ma famille et surtout à mes parents et à mon frère David pour votre soutien, votre patience, votre amour. C'est grâce à vous que je peux écrire ces lignes aujourd'hui et je vous serais éternellement reconnaissant.

Enfin, un merci ne peut de loin pas suffire pour toi ma chérie. J'ai l'énorme chance d'être à tes côtés depuis tout ce temps et je suis très heureux d'avoir toujours ton amour et ta bonne humeur pour me soutenir. J'ai tellement hâte de partager avec toi les années à venir et de réaliser tous nos nombreux projets.



Liste des abréviations

9-HPT – « 9-Hole Peg Test »

CD – cluster de différenciation

CHU – centre hospitalo-universitaire

DS – déviation standard

EDMUS – « European Database for Multiple Sclerosis »

EDSS – « Expanded Disability Status Scale »

EIQ – écart interquartile

IgG – immunoglobulines G

IRM – imagerie par résonance magnétique

LCS – liquide cérébro-spinal

PP – primaire progressive

RR – récurrente-rémittente

SEP – Sclérose en plaques

SDMT – « Symbol Digit Modalities Test »

SP – secondairement progressive

T25FW – « Timed 25-Foot Walk »





Table des matières

Liste des enseignants, PU et MCU	2
Serment d'Hippocrate	22
Dédicaces et remerciements	24
Liste des abréviations	28
Table des matières	30
Introduction	34
1. La sclérose en plaques, une maladie fréquente et hétérogène	34
2. Les formes progressives de la sclérose en plaques	38
3. La prise en charge de la sclérose en plaques progressive	40
4. L'immunothérapie par anticorps anti-CD20 dans la sclérose en plaques	46
5. Les anticorps anti-CD20 dans la SEP progressive : peu de données en vie réelle	50
Matériel et méthodes	54
1. Le déroulement de l'étude	54
2. Les éléments cliniques évalués	56
a. L'EDSS : un score global de la progression de la SEP	56
b. Le T25FW : la vitesse de marche	58
c. Le 9-HPT : la dextérité manuelle	60
d. Le SDMT : la fonction cognitive	60
3. L'analyse statistique	62
Résultats	64
1. Analyse descriptive	64
2. Suivi des patients	68
3. Effets secondaires	68
4. Associations entre les évaluations	70
5. Progression	72
6. Analyses prédictives	74
Discussion	76
1. Points forts et limites de l'étude	76
2. Intérêts du traitement par anti-CD20	80
3. Nécessité d'une meilleure stratification des patients	84
4. L'avenir de la prise en charge des SEP progressives	88
Conclusion	90



## Documents annexes

Annexe 1 : Article en anglais : “Anti-CD20 immunotherapy in progressive multiple sclerosis: 2-year real-world follow-up of 108 patients”	92
--	----

## Illustrations

Figure 1 : Mécanismes physiopathologiques de la sclérose en plaques	33
Figure 2 : Les différentes formes évolutives de la sclérose en plaques	35
Figure 3 : L’arsenal thérapeutique dans la sclérose en plaques	35
Figure 4 : Principaux rôles des lymphocytes B dans la SEP	45
Figure 5 : Caractéristiques des différents anticorps anti-CD20	45
Figure 6 : Le score EDSS	57
Figure 7 : Corrélations entre EDSS, T25FW et 9-HPT sur l’ensemble de l’étude	69
Figure 8 : Corrélations positives entre T25FW et 9-HPT sur l’ensemble de l’étude	71
Figure 9 : Corrélations négatives entre SDMT, EDSS, T25FW et 9-HPT, sur l’ensemble de l’étude	71
Figure 10 : Réduction de la progression annuelle de l’EDSS après l’initiation du traitement	73
Figure 11 : Réduction de la progression en deux ans de l’EDSS après l’initiation du traitement	73
Figure 12 : Stratification des patients atteints de SEP progressive	83

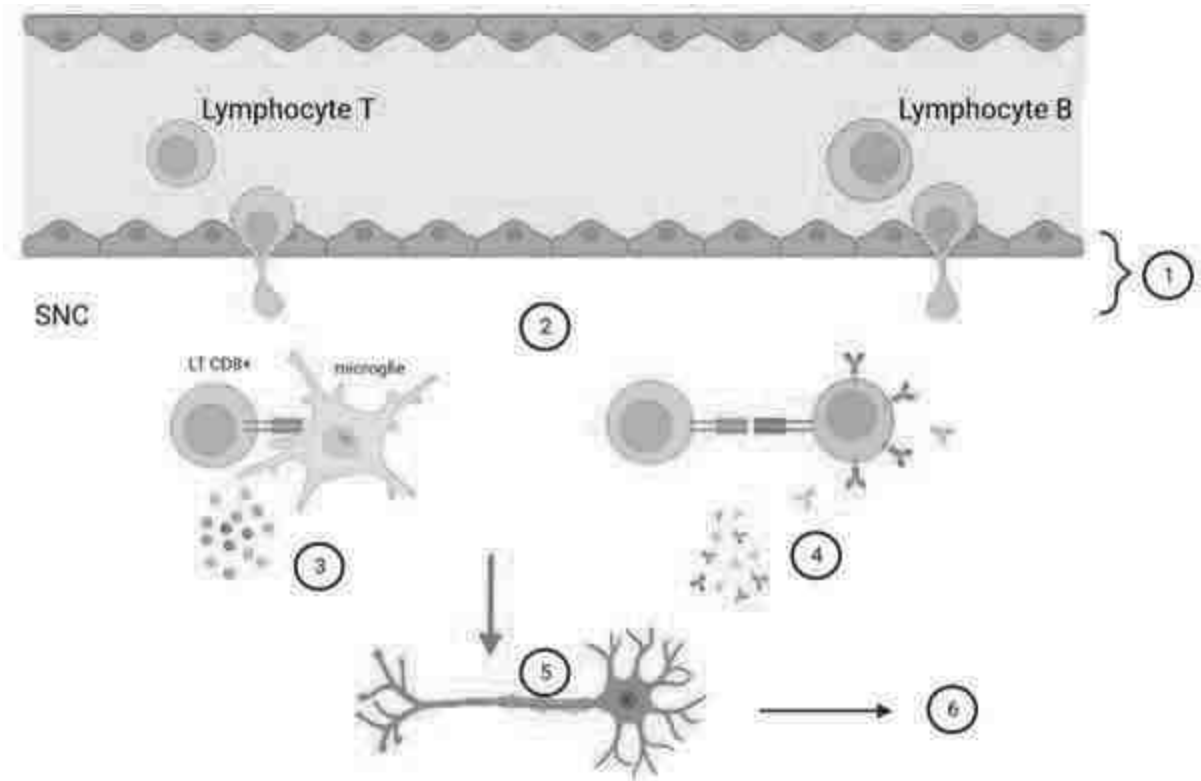
Tableau 1 : Les principales différences entre SEP-RR et SEP progressive	37
Tableau 2 : Traitements évalués dans le passé dans la SEP progressive	43
Tableau 3 : Définitions de la progression pour les différents scores évalués	55
Tableau 4 : Analyse descriptive	63
Tableau 5 : Traitements de fond antérieurs	65
Tableau 6 : Corrélations entre EDSS, T25FW, 9-HPT et SDMT selon la durée de traitement	67
Tableau 7 : Corrélations entre EDSS, T25FW, 9-HPT et SDMT sur l’ensemble de l’étude	69
Tableau 8 : Progression sous traitement par rapport aux valeurs initiales	73
Tableau 9 : Progression sous traitement à 24 mois par rapport aux valeurs initiales, selon le sous-type de SEP	75
Tableau 10 : Progression de l’EDSS à 24 mois de traitement par rapport aux valeurs initiales, selon différentes caractéristiques de base	75

Bibliographie	106
---------------	-----

Attestation sur l’honneur	122
---------------------------	-----

**Figure 1 : Mécanismes physiopathologiques de la sclérose en plaques**

*SNC = système nerveux central. 1 : altération de la barrière hémato-encéphalique ; 2 : invasion de cellules immunitaires ; 3 : libération de cytokines pro-inflammatoires ; 4 : production d'anticorps ; 5 : démyélinisation ; 6 : processus neurodégénératifs*



## Introduction

### 1. La sclérose en plaques, une maladie fréquente et hétérogène

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire et démyélinisante d'origine auto-immune, touchant le système nerveux central(1). Sa fréquence est élevée, avec une prévalence aux alentours de 100 patients pour 100 000 habitants en France(2), et la maladie survient dans une population majoritairement jeune, avec un âge de début typiquement situé entre 20 et 30 ans. La SEP est à l'origine d'une grande variété de symptômes neurologiques et d'une fréquente altération de la qualité de vie des patients. Tous ces éléments font de l'amélioration de la prise en charge de la SEP un enjeu important de santé publique.

Depuis la description initiale de la sclérose en plaques par Charcot, la compréhension des mécanismes sous-tendant la SEP n'a cessé de progresser, mais la physiopathologie de la SEP est complexe et reste incomplètement élucidée. Les principaux éléments de la physiopathologie de la maladie sont résumés dans la figure 1. Les lésions inflammatoires actives typiques de la SEP sont caractérisées par un infiltrat de cellules immunitaires, en particulier de lymphocytes T CD8+(3), en lien avec une altération importante de la barrière hémato-encéphalique. Cette inflammation du système nerveux central induit des altérations des oligodendrocytes conduisant à la démyélinisation et à l'apparition de symptômes neurologiques.

Le diagnostic de la SEP repose sur l'examen clinique neurologique, la réalisation d'une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) cérébrale et médullaire, et l'analyse du liquide cébro-spinal (LCS). L'IRM cérébrale montre typiquement des lésions inflammatoires de la substance blanche. Devant une présentation clinique compatible et lorsque des diagnostics différentiels peuvent être raisonnablement exclus, le diagnostic de SEP est retenu lorsqu'il existe à la fois

Figure 2 : Les différentes formes évolutives de la sclérose en plaques (*RR = rémittente-récurrente, SP= secondairement progressive, PP = primaire progressive*).

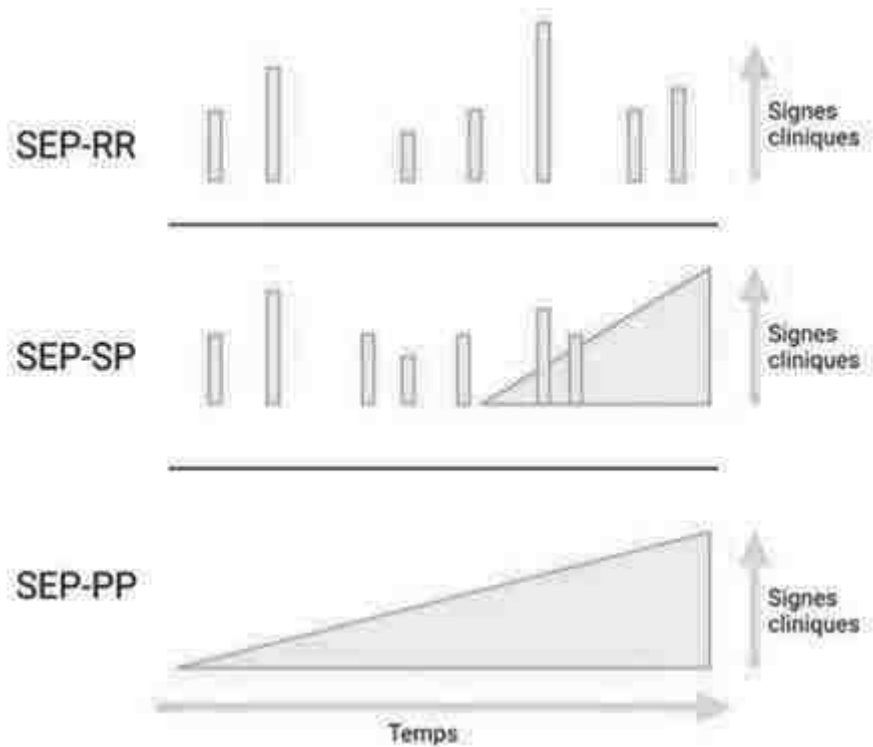
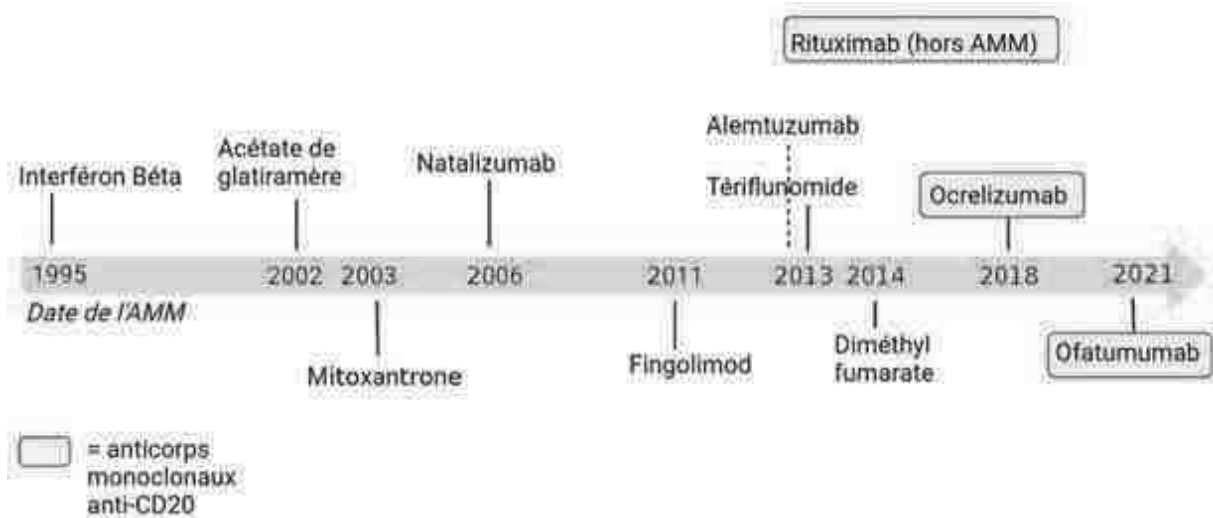


Figure 3 : L'arsenal thérapeutique dans la sclérose en plaques  
*AMM = autorisation de mise sur le marché*



une dissémination spatiale et une dissémination temporelle des lésions inflammatoires, tels que définis par les critères diagnostiques de McDonald révisés en 2017(4).

Classiquement on peut distinguer différentes formes de la maladie(5). Cette classification est présentée dans la figure 2. Environ 85% des patients débutent leur maladie par l'apparition rapidement progressive sur quelques jours de symptômes neurologiques variés. Souvent, il peut s'agir d'une névrite optique ou encore d'un syndrome médullaire, mais d'autres présentations cliniques ne sont pas rares. Des séquelles sont possibles, mais typiquement ces symptômes régressent spontanément et sans traitement après quelques jours ou semaines. Ces exacerbations sont appelées poussées et signent la forme récurrente-rémittente (RR) de la maladie lorsqu'elles restent isolées. Quinze pourcents des patients débutent d'emblée leur maladie par une aggravation progressive et continue des symptômes et du handicap neurologique et sont atteints de la forme primaire progressive (PP) de la maladie. De nombreux patients atteints de SEP-RR développent une forme secondairement progressive (SP) après une évolution prolongée de leur maladie, caractérisée par une aggravation continue des symptômes en dehors de poussées. Avant l'ère des traitements de la SEP, ce passage en forme SP survenait en moyenne 20 ans après le début de la maladie(6), mais avec une grande variabilité entre les patients. Certains facteurs pronostics ont été identifiés comme étant liés à un risque de passer plus rapidement vers une forme SP, comme l'âge élevé ou la sévérité du handicap(7). Pour un patient donné, il est cependant difficile de prédire l'évolution future au moment du diagnostic.

A ce jour, la SEP reste une maladie incurable. De nombreux traitements ont néanmoins été mis sur le marché dans les 30 dernières années et ont pu démontrer une réduction du nombre de poussées et/ou un ralentissement de la progression du handicap neurologique(8). La figure 3 résume la chronologie de l'apparition de ces traitements. La grande majorité des traitements actuellement disponibles agit sur l'inflammation du système nerveux central, par différents mécanismes d'action. Le profil d'efficacité et de risque de ces molécules est très hétérogène,

Tableau 1 : Les principales différences entre SEP-RR (récurrente-rémittente) et SEP progressive

	<b>SEP-RR</b>	<b>SEP progressive</b>
<b>Diagnostic</b>	En général lors d'une des premières poussées inflammatoires	Détection retardée de la progression, début insidieux, parfois pendant plusieurs années
<b>Sex-ratio</b>	Prédominance féminine nette	Peu de différences
<b>Éléments physiopathologiques</b>	Démyélinisations focales d'origine inflammatoire	Inflammation diffuse, démyélinisation corticale, lésions axonales
<b>Éléments cliniques</b>	Poussées inflammatoires à l'origine de symptômes variés transitoires, entrecoupées de phases de rémission	Troubles de la marche d'aggravation progressive, syndrome médullaire, difficultés cognitives
<b>Traitements</b>	Grand arsenal de traitements anti-inflammatoires (cf. Figure 3)	Peu de traitements disponibles, d'efficacité modérée



ce qui explique que leurs indications ne sont pas tout à fait identiques, certains étant réservés pour des présentations plus sévères de la maladie ou en cas d'échec d'un premier traitement.

Du fait de leurs mécanismes d'action, la plupart des traitements actuellement disponibles sont indiqués dans la SEP-RR ou dans les formes SP avec persistance d'une activité inflammatoire, mais n'ont montré aucun ou peu d'effet dans les formes primaires progressives. Pour les patients atteints de formes progressives de la maladie, les options thérapeutiques sont donc limitées.

Ce travail s'intéresse aux patients atteints de formes progressives de sclérose en plaques et à leur évolution sous un traitement actuellement largement prescrit dans cette indication, l'immunothérapie par anticorps anti-CD (cluster de différenciation) 20.

## 2. Les formes progressives de la sclérose en plaques

Chez un patient pour lequel les examens complémentaires sont compatibles avec une SEP, le diagnostic de SEP-PP est retenu d'après les critères de McDonald 2017(4) après au moins un an d'aggravation progressive des symptômes neurologiques en l'absence de poussées. En ce qui concerne le diagnostic de SEP-SP, il est en général admis que le diagnostic peut être retenu après une aggravation progressive des symptômes, indépendante d'éventuelles poussées, pendant au moins 6 mois, chez un patient ayant débuté sa maladie par une forme RR.(9) Afin de décrire au mieux l'hétérogénéité des patients au sein des formes progressives de SEP, il est possible de différencier entre d'une part les patients actifs, ayant une persistance d'activité inflammatoire clinique ou radiologique et d'autre part les patients non-actifs. (10)

De nombreux éléments physiopathologiques suggèrent que les différences entre la SEP-PP et la SEP-SP sont minimes(11), et le terme de SEP progressive regroupe ainsi ces deux formes. La SEP progressive se distingue en revanche nettement de la SEP-RR et le tableau 1 résume les principales différences. En dehors de l'aggravation clinique prolongée évaluée *a posteriori*, il



n'y a cependant actuellement pas de marqueur biologique ou radiologique validé permettant de distinguer précocement chez un patient donné les différentes formes de la maladie(12).

Par rapport à la SEP-RR, les patients atteints de formes progressives de la maladie sont typiquement plus âgés, moins souvent de sexe féminin et ont un handicap neurologique plus marqué.(7) L'IRM cérébrale est caractérisée par une charge lésionnelle plus élevée, un plus grand nombre de lésions corticales(13) et une atrophie plus prononcée(14).

L'infiltration inflammatoire du système nerveux central, qui sous-tend la physiopathologie de la SEP, persiste dans les formes progressives de la maladie, et est composée de lymphocytes T CD8+ mais également de lymphocytes B.(15) L'infiltration lymphocytaire T CD8+ est particulièrement importante dans les poussées inflammatoires au début de la maladie. La SEP progressive, au-delà d'une démyélinisation importante, se caractérise par une compartimentalisation des processus inflammatoires au sein du système nerveux central, une moindre perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et potentiellement un rôle plus important de la réponse lymphocytaire B (16,17). Ces éléments conduisent à la mise en place de mécanismes de neurodégénérescence et à la progression du handicap neurologique en dehors d'accès inflammatoires aigus(18).

De ces nombreuses différences entre SEP-RR et SEP progressive résultent des différences importantes dans la prise en charge de ces deux entités. Ainsi, alors que de nombreux traitements sont disponibles pour agir sur les processus inflammatoires caractérisant la SEP-RR, les options thérapeutiques pour les patients atteints de formes progressives de la maladie sont peu nombreuses et leur efficacité moins nette.

### 3. Les prise en charge de la sclérose en plaques progressive

Les particularités de la SEP progressive font que de nombreux éléments clés de la prise en charge de la SEP-RR ne sont pas parfaitement transposables à cette sous-population de patients.



Tout d'abord, le principal outil utilisé en routine pour évaluer la progression des symptômes d'un patient atteint de SEP, le score EDSS (« Expanded Disability Status Scale »)(19,20), présente un certain nombre de limites dans l'évaluation des patients atteints de SEP progressive(21). En effet, au-delà d'un score EDSS de 5.0, seuil atteint par la majorité des patients atteints de SEP progressive, une altération de ce score reflète exclusivement une altération de la marche. Une aggravation clinique, même lorsqu'elle est importante et qu'elle dégrade la qualité de vie des patients, n'est donc pas détectée par ce score dès lors qu'il s'agit d'une aggravation d'une autre fonction que la marche. Les troubles cognitifs par exemple, pourtant très fréquents chez les patients atteints de SEP progressive(22) restent donc sous-évalués chez de nombreux patients.(23) Plusieurs équipes ont suggéré différentes mesures pouvant être associés à l'évaluation du score EDSS pour inclure dans l'évaluation régulière du patient un suivi spécifique de la fonction cognitive, de la marche, ou encore de la fonction des membres supérieurs.(24–26)

En complément d'une évaluation clinique complète et régulière, l'IRM cérébrale permet chez un patient atteint de SEP progressive d'évaluer la possibilité d'une persistance d'activité inflammatoire cérébrale avec la mise en évidence de nouvelles lésions inflammatoires. En cas d'une activité inflammatoire persistante, l'arsenal thérapeutique est plus grand qu'en cas de progression isolée sans activité inflammatoire.(10)

Il est également essentiel de prendre en compte l'âge des patients ainsi que les nombreuses comorbidités dont peuvent être atteints les patients ayant une SEP progressive et qui peuvent interférer avec l'évolution de la pathologie (18) et compliquer la prise en charge(27). Une prise en charge non-médicamenteuse et en particulier kinésithérapeutique est indispensable et a pu démontrer une amélioration de la qualité de vie des patients(28,29). Une telle prise en charge doit toujours être proposée, d'autant plus que les traitements médicamenteux actuellement

Tableau 2 : Traitements évalués dans le passé dans la SEP progressive

Traitement	Références	Résultats
<b>Interféron béta (IFN-B)</b>	30	SEP-PP : Progression de l'EDSS à 24 mois pour 48% des patients dans le groupe placebo et le groupe IFN-B
	31	SEP-SP : Pas de réduction de la progression de l'EDSS versus placebo à 24 mois, réduction de 40,4% de la progression du score composite MSFC (p=0,03)
<b>Acétate de glatiramère</b>	32	SEP-PP : Pas de réduction de la progression de l'EDSS versus placebo à 36 mois
<b>Fingolimod</b>	33	SEP-PP : Pas de réduction de la progression d'un score composite composé de l'EDSS, du T25FW et du 9HPT versus placebo à 24 mois (risque relatif = 0,95 ; IC95% 0,7 – 1,12, p=0,544)
<b>Natalizumab</b>	34	SEP-SP : Pas de réduction de la progression d'un score composite composé de l'EDSS, du T25FW et du 9HPT versus placebo à 24 mois (risque relatif = 0,86 ; IC95% 0,66 – 1,13, p=0,287)
<b>Cyclophosphamide</b>	35	SEP-SP : Réduction du score EDSS chez des patients avec une aggravation récente et rapide
	36	SEP progressive : Stabilisation du score EDSS pour 75% des patients après 12 mois de traitement
<b>Ciclosporine</b>	40	SEP progressive : Pas de réduction de la progression de l'EDSS à 2 ans
<b>Immunoglobulines intraveineuses</b>	41	SEP progressive : Délai moyen jusqu'à progression de l'EDSS réduite par rapport au groupe placebo (74 semaines versus 62 semaines, p = 0,04)
<b>Méthotrexate</b>	42	Pas de réduction de la progression de l'EDSS, mais réduction de la progression d'un score composite composé (entre autres) de EDSS et 9HPT, versus placebo à 24 mois (52% versus 83%, p = 0,01)
<b>Lamotrigine</b>	44	Pas de réduction de la perte de volume cérébral versus placebo à 24 mois

*PP = primaire progressive ; SP = secondairement progressive ; EDSS = expanded disability severity score ; MSFC = multiple sclerosis functional composite ; T25FW = timed 25-foot walk ; 9HPT = 9-hole peg test ; IC = intervalle de confiance*

disponibles peinent souvent à démontrer une efficacité et ne parviennent pas à interrompre la progression.

De nombreux traitements ont en effet été évalués dans le passé dans la SEP progressive. Les résultats des principales études sont résumés dans le tableau 2, et sont décevants. C'est le cas notamment de la majorité des traitements indiqués dans la SEP-RR. Les traitements anti-inflammatoires par interféron-béata n'ont pas pu démontrer d'efficacité dans la SEP-PP ni dans la SEP-SP.(30,31) Il en est de même pour l'acétate de glatiramère évalué dans la SEP-PP.(32) Le fingolimod, un modulateur du récepteur de la sphingosine-1-phosphate, n'a de la même façon pas pu démontrer de réduction de la progression du handicap dans la SEP-PP.(33) L'essai, dans la SEP-SP, du natalizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'intégrine alpha-4, a également été négatif.(34) Des traitements sans indication dans la SEP-RR mais avec un mécanisme pouvant potentiellement agir sur les formes progressives de la maladie ont également été évalués. L'immunosuppresseur cyclophosphamide avait permis des résultats prometteurs dans certains sous-groupes de patients(35,36), mais n'a pas pu démontrer d'effet global et prolongé sur la progression de la maladie tout en étant à risque de multiples effets indésirables.(37,38). L'azathioprine(39), la ciclosporine(40) ou encore les immunoglobulines intraveineuses(41) n'ont pu démontrer d'efficacité cliniquement significative. Des premiers éléments prometteurs sous méthotrexate(42) n'ont pas pu être confirmés.(43) Cette liste n'est pas exhaustive, et d'autres classes de médicaments, comme la lamotrigine(44), ont été évalués sans pouvoir démontrer d'efficacité. Aucun de ces traitements précédemment cités n'est utilisé en pratique clinique actuelle chez les patients atteints de SEP progressive.

Un tournant dans la prise en charge thérapeutique a été la mise en évidence du rôle crucial de l'immunité humorale dans la physiopathologie de la SEP(17) et de son implication notamment dans les formes progressives, comme mentionné plus haut. Cela a conduit à l'utilisation actuellement fréquente d'immunothérapie par anticorps anti-CD20. Plus récemment, plusieurs

Figure 4 : Principaux rôles des lymphocytes B dans la SEP

Dès les premiers stades de la maladie, les lymphocytes B sont présents au sein du système nerveux central, sont impliqués dans la présentation antigénique en interagissant entre-autre avec les lymphocytes T (1), sont à l'origine d'une production de cytokines pro-inflammatoires (2) et jouent un rôle indispensable dans l'activation des cellules microgliales et des astrocytes (3). Par l'intermédiaire des plasmocytes, ils sont responsables d'une production d'anticorps (4). Dans la SEP progressive, il existe une compartimentalisation de l'inflammation avec une agrégation de cellules immunitaires au sein de structures pseudo-folliculaires méningées (5).

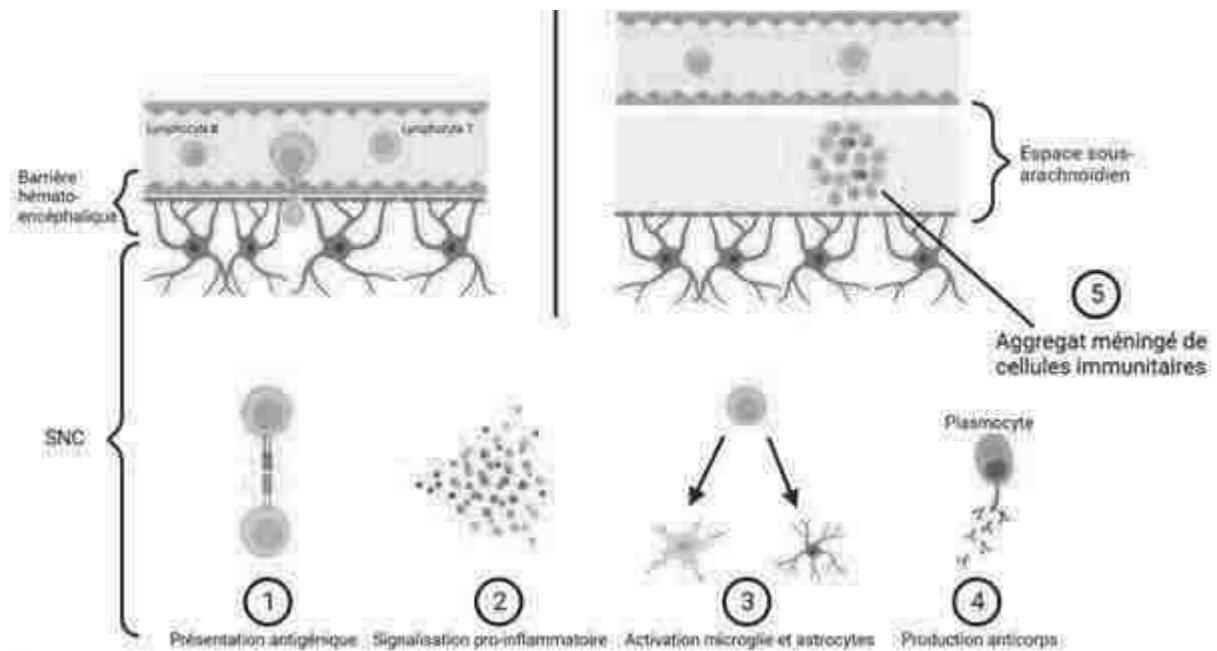


Figure 5 : Caractéristiques des différents anticorps anti-CD20

IV = intraveineux, SC = sous-cutané, CCDA = cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps ; CDC = cytotoxicité dépendante du complément

	RITUXIMAB	OCRELIZUMAB	OFATUMUMAB
Type	chimérique	humanisé	humain
Mécanisme	CCDA/CDC	CCDA > CDC	CDC > CCDA
Administration	1g/6mois IV	600mg/6mois IV	20mg/mois SC



autres traitements sont en cours d'évaluation dans la SEP progressive mais ne sont pas encore utilisés en routine clinique.

#### 4. L'immunothérapie par anticorps anti-CD20 dans la sclérose en plaques

L'importance du rôle des lymphocytes B dans la physiopathologie de la SEP a été initialement méconnue. On sait aujourd'hui, que l'infiltration du système nerveux central par des lymphocytes B est cruciale (15,18) et que la physiopathologie de la SEP repose sur de nombreuses interactions entre les réponses lymphocytaires B et T(45). Les principaux éléments sont résumés dans la figure 4. La participation de lymphocytes B est précoce et a pu être démontrée dès les premières manifestations cliniques de SEP(46). Ainsi, la présence d'une synthèse d'IgG (immunoglobulines G) spécifiques du LCS, retrouvée dans plus de 95% des patients atteints de SEP(47), signe l'activation anormale de la réponse lymphocytaire B au sein du système nerveux central(48,49). La déplétion en lymphocytes B au sein du système nerveux central était donc prometteuse. Il a été montré également que la maturation des lymphocytes B impliqués dans cette réponse immunitaire a lieu principalement au sein de ganglions lymphatiques cervicaux(50), ce qui peut expliquer l'efficacité d'une déplétion systémique des lymphocytes B dans la SEP. Des marqueurs de la réponse lymphocytaire B sont corrélés avec l'activité et la sévérité de la SEP-RR.(51) Dans la SEP progressive, notamment la SEP-SP, l'agrégation de lymphocytes B au sein de structures folliculaires méningés a été retrouvée et est corrélée avec la sévérité de la maladie.(52,53)

Les anticorps monoclonaux anti-CD20 constituent un groupe d'immunothérapies de type IgG ciblant la molécule CD20, exprimée par les cellules de la lignée lymphocytaire B. Ces thérapies ont initialement été utilisées dans le traitement de maladies hématologiques comme le lymphome non-Hodgkinien.(54). Des différences, présentées dans la figure 5, existent entre les



différentes molécules. Ainsi, le rituximab est un anticorps chimérique alors que les plus récents ocrelizumab et ofatumumab sont respectivement humanisés et entièrement humains. Leurs sites de liaison et leurs mécanismes d'induction de la cytotoxicité recherchée ne sont pas totalement identiques, mais de nombreuses similarités existent(55,56).

Dans la SEP, des premiers éléments favorables au traitement par rituximab(57–60) ont conduit à une évaluation de ce traitement dans la SEP-RR lors de l'étude HERMES(61) ayant pu montrer une diminution des nouvelles lésions inflammatoires à l'IRM cérébrale ainsi qu'une diminution du nombre de poussées. De ce fait, le rituximab a été évalué par la suite dans la SEP-PP dans l'étude OLYMPUS(62), une étude randomisée versus placebo. Les patients du groupe rituximab recevaient deux perfusions de 1000mg toutes les 24 semaines pendant 96 semaines. L'étude n'a pas pu montrer de réduction significative de la progression clinique évaluée par le score EDSS et était donc négative pour le critère de jugement principal. Cependant des analyses complémentaires et des études rétrospectives ultérieures ont pu montrer des bénéfices du rituximab dans la SEP progressive notamment chez les patients plus jeunes et ceux ayant une activité inflammatoire importante. Le traitement est bien toléré avec comme principal effet secondaire des réactions grippales modérées et transitoires en lien avec la perfusion. Un surrisque infectieux en lien avec l'hypogammaglobulinémie fréquente est également retrouvé, mais reste modéré. (63–66)

Ces éléments suggèrent une certaine efficacité du rituximab dans la SEP progressive. Devant les résultats des études OPERA I et II montrant l'efficacité en phase 3 de l'ocrelizumab versus interféron-béta dans la SEP-RR(67), l'évaluation de l'ocrelizumab dans la SEP-PP paraissait importante. Pour cela, l'étude ORATORIO a été réalisée, incluant 732 patients et comparant l'ocrelizumab intraveineux (600mg toutes les 24 semaines en deux perfusions espacées de 14 jours) à un placebo. Le critère de jugement principal était la progression confirmée à 12 semaines d'intervalle, évaluée par le score EDSS. L'étude a pu montrer une réduction



significative du taux de progression par rapport au placebo (risque relatif 0,76, IC : 0,59-0,98,  $p=0,03$ ).<sup>(68)</sup> Ces résultats doivent être pondérés par le fait que les patients âgés de plus de 55 ans ou ayant une maladie évoluant depuis plus de 10 à 15 ans (selon leur score EDSS) ont été exclus de l'étude. Pour ces patients, l'efficacité d'un traitement par anticorps anti-CD20 reste incertaine.

Ces résultats ont conduit à la mise sur le marché aux Etats-Unis de l'ocrelizumab pour la SEP-RR, la SEP-PP et la SEP-SP active (c'est-à-dire avec persistance d'une activité inflammatoire clinique ou radiologique). En Europe, l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) est similaire. En France, la HAS (Haute Autorité de Santé) a cependant jugé qu'il n'y a pas d'amélioration du service médical rendu dans la SEP-PP avec l'ocrelizumab. <sup>(69)</sup> Actuellement, l'ocrelizumab est donc régulièrement utilisé pour la SEP-RR et la SEP-SP active, mais n'est pas remboursée en France pour la SEP-PP. En l'absence d'alternatives thérapeutiques, et en raison des éléments favorables cités plus haut ainsi que de la similarité entre les traitements, le rituximab est donc régulièrement utilisé, hors-AMM, dans cette population de patients atteints de SEP-PP.

Enfin, plus récemment, l'ofatumumab permet de traiter les patients atteints de SEP-SP, avec l'avantage d'une administration sous-cutanée.<sup>(70)</sup>

## 5. Les anticorps anti-CD20 dans la SEP progressive : peu de données en vie réelle

Les patients atteints de SEP progressive de l'étude ORATORIO ont bénéficié d'un suivi prolongé. Après 6,5 années de traitement, 51,7 % des patients du groupe ocrelizumab avaient une progression de leur score EDSS versus 64,8% des patients du groupe placebo. De nombreux autres paramètres montraient également une efficacité prolongée du traitement.<sup>(71)</sup>



Mis à part les données issues des études cliniques mentionnées plus haut, relativement peu de données existent quant à l'utilisation des anticorps anti-CD20 dans la SEP progressive. Ces données en vie réelle sont cependant essentielles, car les populations hautement sélectionnées des études cliniques peuvent différer nettement des populations de patients effectivement traitées. De plus, d'éventuels effets à long terme ne sont pas parfaitement évalués par les études cliniques.

Pour la SEP-RR, les données en vie réelle sont nombreuses, issues de multiples cohortes de différents pays. Ces études s'accordent sur la confirmation de l'efficacité et de la tolérance démontrées par les études initiales, que ce soit pour le traitement par rituximab(72–75) ou ocrelizumab(76–82) mais n'incluent pas ou peu de patients atteints de formes progressives et ne se focalisent pas spécifiquement sur ces formes de la maladies plus difficiles à traiter.

Pour la SEP progressive, une première petite cohorte de 21 patients des Pays-Bas a montré une amélioration du taux de progression sous ocrelizumab par rapport à la période avant la mise en place du traitement.(83) Plus récemment, une cohorte comprenant 398 patients atteints de SEP progressive et traités par ocrelizumab confirme la tolérance et l'adhérence au traitement, mais cette étude ne s'est pas focalisée sur l'efficacité du traitement et l'évolution des patients.(84) Enfin, de manière particulièrement intéressante, une étude observationnelle espagnole a comparée en vie réelle l'efficacité et la tolérance chez des patients atteints de SEP progressive du rituximab et de l'ocrelizumab et n'a pas pu montrer de différences.(85)

Les données en vie réelle évaluant l'immunothérapie par anti-CD20 dans la SEP progressive sont donc peu nombreuses. Ce travail a donc pour objet d'analyser les caractéristiques et l'évolution d'une grande cohorte de patients atteints de SEP progressive, suivis au CHU (Centre Hospitalo-Universitaire) de Strasbourg, et traités par anticorps anti-CD20. Les éléments présentés dans les prochains paragraphes ont fait l'objet d'une publication(86) disponible (en anglais) en annexe de ce travail.





## Matériel et méthodes

### 1. Le déroulement de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective et monocentrique menée dans le service de neurologie du CHU de Strasbourg en France. Ont été inclus dans l'étude tous les patients suivis dans ce centre et ayant bénéficié, pour une SEP progressive, d'au moins une administration intraveineuse de rituximab ou d'ocrelizumab, et pour lesquels l'initiation du traitement a eu lieu entre le 1<sup>er</sup> mai 2017 et le 30 juin 2019. Tous les patients inclus sont atteints de SEP-PP ou de SEP-SP selon les critères de McDonald révisés en 2017(4). En raison des éléments mentionnés plus haut, en particulier de l'avis de la commission de transparence de la HAS au sujet de l'ocrelizumab(69), la plupart des patients ayant bénéficié d'une première perfusion d'ocrelizumab lors de l'initiation du traitement par anticorps anti-CD20 ont obtenu des perfusions de rituximab lors des administrations ultérieures.

De nombreuses données ont été recueillies pour chaque patient, notamment l'âge, le sexe, les traitements de fond antérieurs à l'immunothérapie ou encore la durée d'évolution de la maladie depuis le diagnostic. Ces données ont été obtenues à partir des dossiers médicaux et corrélées aux données de la base de données locale au sein de l'EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis).

L'imagerie cérébrale et médullaire par IRM a été analysée lorsqu'elle était disponible, notamment afin de connaître le nombre et l'étendue des lésions de la substance blanche à l'inclusion dans l'étude. Les données cliniques antérieures à l'initiation du traitement, notamment le score EDSS évalué 24 mois et 12 mois avant la première perfusion d'immunothérapie anti-CD20 ont également été relevés, tout comme les résultats de la ponction

Tableau 3 : Définitions de la progression pour les différents scores évalués

*EDSS = Expanded Disability Status Scale ; T25FW = Timed 25-Foot Walk ; 9-HPT = 9-Hole Peg Test ; SDMT = Symbol Digit Modalities Test*

<b>Score évalué</b>	<b>Définition de la progression</b>
<b>EDSS</b>	↑ 1,0 si EDSS < 6,0 OU ↑ 0,5 si EDSS ≥ 6,0
<b>T25FW</b>	↑ 20%
<b>9-HPT</b>	↑ 20%
<b>SDMT</b>	↓ 10%

lombaire initiale et en particulier la présence ou non de bandes oligoclonales spécifiques au LCS.

Conformément aux recommandations et aux protocoles utilisés dans les principales études présentées plus haut, le traitement par anticorps anti-CD20 a été administré en intra-hospitalier tous les 6 mois. Le rituximab a été administré à raison d'une perfusion de 1000mg par cycle. L'ocrelizumab a été administré à raison d'une perfusion de 600mg par cycle hormis la première administration qui a consisté en deux perfusions de 300mg chacune, séparées de 14 jours.

Lors de chaque visite semestrielle, un examen neurologique complet a été réalisé, comprenant une évaluation de la progression de la maladie avec le score EDSS. Lors de consultations avec leur neurologue traitant, habituellement intermédiaires entre deux perfusions, le score EDSS a également été évalué. A partir du 1<sup>er</sup> mai 2018, et à chaque visite ultérieure, trois autres éléments objectifs ont été évalués chez les patients, à savoir la marche avec le T25FW (Timed 25-Foot Walk), la fonction des membres supérieurs avec le 9-HPT (9-Hole Peg Test), et la cognition avec le SDMT (Symbol Digit Modalities Test). Ces échelles sont présentées en détail plus bas et dans le tableau 3.

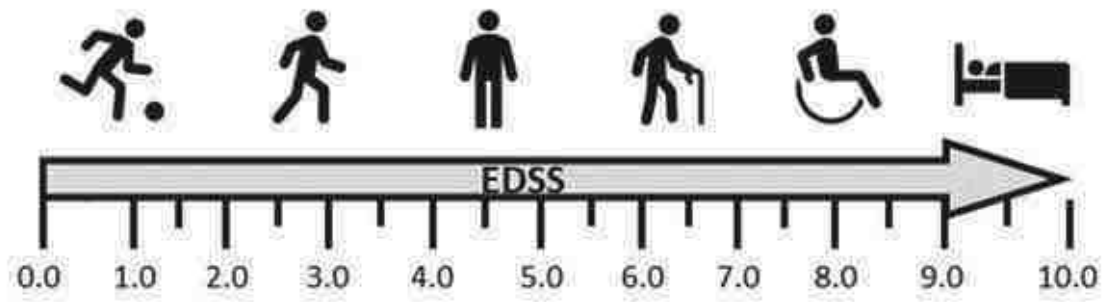
Enfin, à chaque visite, d'éventuels effets secondaires ainsi que les interruptions de traitement et leurs raisons ont été recueillis. Des analyses biologiques ont été réalisées en amont de chaque perfusion comprenant notamment le taux sérique d'IgG afin de dépister une hypogammaglobulinémie.

## 2. Les éléments cliniques évalués

### a. L'EDSS : un score global de la progression de la SEP

Adapté à partir du DSS (Disability Status Scale), l'EDSS a été proposé en 1983.(19) Cette échelle reste encore aujourd'hui la principale méthode d'évaluation du handicap d'un patient

Figure 6 : Le score EDSS (Expanded Disability Status Scale)



atteint de SEP. Le score permet une comparaison de la sévérité des symptômes entre différents patients ainsi qu'une évaluation longitudinale de la progression des symptômes chez un patient donné. Il s'agit également d'un critère de jugement principal dans de nombreuses études thérapeutiques dans la SEP. L'EDSS inclut une évaluation des principales fonctions atteintes dans la SEP, à savoir le système pyramidal, le cervelet, le tronc cérébral, les fonctions sensorielles, les fonctions vésico-sphinctériennes et la vision. La gradation de la sévérité de l'atteinte de chacune de ces fonctions ainsi que l'évaluation de la marche ou des aides nécessaires pour se déplacer permet d'obtenir un score EDSS allant de 0 (absence de symptômes) à 10 (décès), avec des incréments de 0,5, comme représenté dans la figure 6. La capacité de déambulation est le principal élément pris en compte lors de scores EDSS élevés. Ainsi, à partir d'un score EDSS de 4,0 la distance maximale de marche peut être altérée et à partir de 6,0 une aide à la marche est requise.

Pour ce travail, en se basant sur les critères retenus dans la plupart des études cliniques récentes, une progression significative du score EDSS entre deux évaluations successives a été définie comme l'augmentation d'au moins 1,0 point si le score initial était inférieur à 6,0, ou une augmentation d'au moins 0,5 points si le score initial était de 6,0 ou plus.

#### b. Le T25FW : la vitesse de marche

L'évaluation plus précise de la marche permet de mieux représenter les symptômes d'un patient donné et peut permettre de s'affranchir de la variabilité inter-évaluateur potentiellement introduite par l'EDSS. De plus, la marche dans l'EDSS est évaluée principalement par la distance maximale de marche et les aides nécessaires, ce qui permet d'avoir une vision générale de la sévérité d'un patient, mais rend difficile de détecter des modifications discrètes de la symptomatologie. Plusieurs mesures ont été proposées, permettant d'obtenir une variable continue évaluant la marche. La mesure la plus notable et la plus couramment utilisée est le



T25FW.(87) Il s'agit de demander au patient de marcher, en ligne droite, sur une distance de 25 pieds (soit 7,62m). Le patient peut utiliser ses aides à la marche habituelles. Le temps nécessaire pour effectuer cette distance est mesuré et exprimé en secondes. Le test est répété deux fois à chaque évaluation et la valeur moyenne des deux temps est retenue.

Pour ce travail et selon les valeurs habituellement utilisées dans les principales études cliniques récentes, une progression significative du T25FW entre deux évaluations a été définie comme une augmentation du temps mesuré d'au moins 20%.

### c. Le 9-HPT : la dextérité manuelle

La fonction des membres supérieurs est fréquemment altérée dans la SEP et cette altération peut avoir un retentissement important sur la qualité de vie des patients. Cependant, comme mentionné plus haut, le score EDSS ne prend pas en compte la fonction des membres supérieurs chez les patients ayant déjà une altération de la marche. La mesure spécifique de la dextérité manuelle a donc été proposée. L'évaluation la plus fréquemment utilisée est le 9-HPT.(88)

Il s'agit d'une planche comprenant 9 trous, dans lesquels le patient doit placer successivement 9 bâtonnets, en utilisant qu'une seule main. Une fois en place, les 9 bâtonnets doivent être retirés un par un. L'examineur mesure le temps nécessaire pour compléter la tâche. L'exercice est répété deux fois pour la main dominante, puis deux fois pour la main non-dominante. Pour chaque main, la moyenne du temps nécessaire (en secondes) est relevée.

En se basant sur les valeurs habituellement utilisées dans les études cliniques présentées ci-dessus, une progression significative du 9-HPT a été définie, pour ce travail, comme une augmentation, pour une même main, du temps mesuré d'au moins 20%.

### d. Le SDMT : la fonction cognitive





La cognition est souvent altérée dans la SEP, mais cette altération reste sous-évaluée.(23) Dans le score EDSS il n'y a pas d'évaluation spécifique de la fonction cognitive. Plusieurs échelles pour évaluer la cognition dans la SEP ont été proposées, et une des plus fréquemment utilisées est le SDMT.(89)

Plusieurs versions de ce test existent. Pour ce travail, à chaque évaluation, les patients ont été amenés à compléter par écrit une grille identique. Il s'agit d'une succession de 105 cases comprenant chacune un symbole parmi 9 symboles différents, accompagnés d'une légende attribuant à chaque symbole un chiffre de 1 à 9. Le patient doit compléter la grille en attribuant à chaque symbole le bon chiffre. Le score correspond au nombre de cases correctement complétées en 90 secondes.

En se basant sur des études antérieures(89), la progression significative du score SDMT entre deux évaluations a été définie comme une diminution du score d'au moins 10%.

### 3. L'analyse statistique

A partir des différentes données collectées le taux de progression de chaque variable a été calculé à chaque visite semestrielle. D'éventuelles associations entre les résultats des différents tests ont été recherchées à chaque visite ainsi que par une analyse combinée sur l'ensemble de la durée de l'étude. Les analyses de régression linéaire ont été réalisées en utilisant une corrélation de Pearson unilatérale.

D'éventuels facteurs prédictifs de la progression de l'EDSS à 2 ans ont été recherchés parmi les données relevées à l'inclusion. Pour cela, la cohorte a été divisée en tertiles selon l'âge et les valeurs des différentes échelles à l'inclusion. Puis, pour chaque variable, le taux de progression de l'EDSS à 2 ans a été comparé entre le premier et le troisième tertile, en utilisant un test du khi carré ou un test exact de Fisher selon leur applicabilité.

Tableau 4 : Analyse descriptive

	TOUTE LA COHORTE	n	SEP-PP	n	SEP-SP	n	p
ÂGE A L'INCLUSION (années), <i>moyenne (DS)</i>	52,2 (9,1)	108	52,2 (9,5)	78	52,1 (8,3)	30	0,9 <sup>a</sup>
TEMPS DEPUIS LE DIAGNOSTIC (années), <i>moyenne (DS)</i>	7,7 (7,9)	108	5,2 (5,4)	78	14,2 (9,8)	30	<0,001 <sup>a</sup>
TEMPS DEPUIS LES PREMIERS SYMPTÔMES (années), <i>moyenne (DS)</i>	10,7 (8,3)	108	7,7 (6,0)	78	18,4 (8,6)	30	<0,001 <sup>a</sup>
NOMBRE DE TRAITEMENTS ANTERIEURS, <i>médiane [EIQ]</i>	1,0 [0 ; 2,3]	108	1,0 [0 ; 2,0]	78	1,5 [0 ; 3,8]	30	0,052 <sup>a</sup>
EDSS à -12 mois, <i>médiane [EIQ]</i>	5,5 [4,0 ; 6,0]	92	5,0 [4,0 ; 6,0]	65	6,0 [5,0 ; 6,5]	27	0,051 <sup>a</sup>
EDSS à l'inclusion, <i>médiane [EIQ]</i>	6,0 [4,0 ; 6,5]	103	5,5 [4,0 ; 6,0]	73	6,0 [5,5 ; 6,5]	30	0,011 <sup>a</sup>
T25FW à l'inclusion (s), <i>moyenne (DS)</i>	22,2 (39,4)	47	23,0 (46,2)	32	20,3 (18,8)	15	0,92 <sup>a</sup>
SDMT à l'inclusion, <i>moyenne (DS)</i>	31,4 (12,4)	50	31,1 (12,1)	36	32,2 (13,3)	14	0,75 <sup>a</sup>
9-HPT (main dominante) à l'inclusion (s), <i>moyenne (DS)</i>	33,3 (17,2)	52	33,9 (19,2)	36	32,1 (12,1)	16	0,59 <sup>a</sup>
9-HPT (main non-dominante) à l'inclusion (s), <i>moyenne (DS)</i>	32,3 (14,4)	52	33,9 (16,0)	36	28,5 (9,2)	16	0,5 <sup>a</sup>
Bandes oligoclonales, <i>présence (%)</i>	88 %	92	95 %	66	69 %	26	<0,01 <sup>b</sup>
Charge lésionnelle à l'IRM cérébrale, > 9 lésions (%)	91 %	86	87 %	24	100 %	62	0,099 <sup>b</sup>
Sexe (%)	Féminin	46 %	38 % 62 %	78	67 %	30	<0,01 <sup>c</sup>
	Masculin	54 %			33 %		
Tabagisme (%)	Jamais fumé	22 %	16 %	57	40 %	20	0,049 <sup>b</sup>
	Ancien fumeur	38 %	44 %		20 %		
	Tabagisme actif	40 %	40 %		40 %		

SEP-PP = Sclérose en plaques primaire progressive ; SEP-SP = Sclérose en plaques secondairement progressive

n = nombre total de patients pour chaque variable, excluant les données manquantes

<sup>a</sup> = Test de Mann-Whitney, <sup>b</sup> = Test exact de Fisher, <sup>c</sup> = Test du khi carré

Les taux de progression de l'EDSS ont été comparés entre la période avant l'introduction du traitement et la période sous traitement, en utilisant le test de McNemar.

Dans une analyse exploratoire, d'éventuelles associations entre la progression de l'EDSS et la progression des autres variables ont été recherchées.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec p-value.io(90) et JASP(91). Les résultats sont présentés sous la forme de moyenne (DS) (DS = déviation standard) ou de médiane [EIQ] (EIQ = écart interquartile).

## Résultats

### 1. Analyse descriptive

Au total, 108 patients atteints de SEP progressive ont été inclus dans cette étude. Soixante-douze pourcents des patients (78 patients) étaient atteints d'une forme PP et les 28% restants (30 patients) étaient atteints d'une forme SP.

Les caractéristiques de base, relevées à l'inclusion dans l'étude, sont présentées dans le tableau 4. Les patients atteints de SEP-PP étaient plus fréquemment de sexe masculin, avaient une durée d'évolution de la maladie plus courte et un score EDSS plus faible à l'inclusion. De la même manière, ces patients avaient plus fréquemment des bandes oligoclonales spécifiques à l'analyse du LCS lors de la ponction lombaire.

A l'inclusion, les patients avaient un âge médian de 53 ans [48,0 ; 58,0], une durée d'évolution médiane depuis le diagnostic de 5 ans [1,0 ; 12,0] et une durée médiane depuis les premiers symptômes de 8 ans [4,0 ; 17,0]. Le ratio hommes/femmes était de 1,16.

Cinquante-huit pourcent de nos patients (63 patients) avaient reçu au moins un autre traitement de fond avant l'initiation du traitement par anticorps anti-CD20. Trente-neuf pourcent (42

Tableau 5 : Traitements de fond antérieurs

Traitement	Pourcentage de patients
Cyclophosphamide	38 %
Interféron Béta	30 %
Mycophénolate Mofétil	18 %
Fingolimod	16 %
Natalizumab	13 %
Acétate de glatiramère	11 %
Azathioprine	7 %
Diméthyl fumarate	7 %
Tériflunomide	6 %
Mitoxantrone	3 %
Alemtuzumab	1 %

patients) avaient bénéficié d'au moins deux traitements de fond avant l'initiation de l'immunothérapie anti-CD20. Les principaux traitements utilisés étaient le cyclophosphamide, l'interféron bêta, le mycophénolate mofétil et le fingolimod. Les détails sont présentés dans le tableau 5. Un traitement associé par fampridine, un bloqueur des canaux potassiques voltage-dépendants, ayant démontré une amélioration de la marche(92), a été introduit chez un total de 80 patients (74 %) en amont de l'introduction de l'immunothérapie. Lors de l'inclusion dans cette étude, ce traitement était toujours en cours chez 56 patients (52 %).

L'imagerie cérébrale à l'inclusion a montré que les patients avaient une charge lésionnelle élevée avec 91% d'entre eux ayant au moins 10 lésions inflammatoires de la substance blanche. Les données de la ponction lombaire étaient disponibles pour 66 patients avec une SEP-PP et 26 patients avec une SEP-SP. Respectivement 95 % et 69 % de ces patients avaient des bandes oligoclonales spécifiques à la ponction lombaire initiale.

L'EDSS médian à l'inclusion était de 6,0 [4,0 ; 6,5] (n = 103), ce qui souligne la sévérité de la SEP progressive. L'EDSS médian évalué 12 mois avant l'initiation du traitement était de 5,5 [4,0 ; 6,0] (n = 92).

L'EDSS médian était significativement plus élevé chez les patients atteints de SEP-SP par rapport aux patients atteints de SEP-PP (6,0 [5,5 ; 6,5] versus 5,5 [4,0 ; 6,0], p = 0,011, test de Mann-Whitney).

Comme le suggèrent les valeurs de l'EDSS, la vitesse de marche était nettement altérée chez de nombreux patients à l'inclusion, avec une valeur médiane au T25FW de 11,9 secondes [7,78 ; 19,8] (n = 47). Comparativement à des normes suggérées par des études en population générale (93), les fonctions cognitives étaient significativement atteintes avec un score SDMT médian à l'initiation de l'immunothérapie de 30,5 [22,2 ; 38,8] (n = 50). La dextérité manuelle était également réduite et l'évaluation du 9-HPT montrait moins de variabilité que l'évaluation de la

Tableau 6 : Corrélations entre EDSS, T25FW, 9-HPT et SDMT selon la durée de traitement

Durée depuis l'inclusion (mois)	Evaluation A	Evaluation B	n	r de Pearson	p
0	EDSS	T25FW	47	0,329	<b>0,012*</b>
		SDMT	50	-0,238	<b>0,048*</b>
		9HPT - main dominante	52	0,164	0,123
		9HPT - main non-dominante	52	0,229	0,051
	T25FW	9HPT - main dominante	47	0,108	0,234
		9HPT - main non-dominante	47	0,197	0,092
		SDMT	44	-0,085	0,292
	SDMT	9HPT - main dominante	49	-0,322	<b>0,012*</b>
		9HPT - main non-dominante	49	-0,412	<b>0,002**</b>
6	EDSS	T25FW	63	0,331	<b>0,004**</b>
		SDMT	67	-0,240	<b>0,025*</b>
		9HPT - main dominante	67	0,279	<b>0,011*</b>
		9HPT - main non-dominante	69	0,271	<b>0,012*</b>
	T25FW	9HPT - main dominante	62	0,124	0,168
		9HPT - main non-dominante	63	0,249	<b>0,025*</b>
		SDMT	61	-0,152	0,121
	SDMT	9HPT - main dominante	65	-0,207	<b>0,049*</b>
		9HPT - main non-dominante	67	-0,341	<b>0,002**</b>
12	EDSS	T25FW	78	0,296	<b>0,004**</b>
		SDMT	90	-0,361	<b>&lt;0,001***</b>
		9HPT - main dominante	91	0,300	<b>0,002**</b>
		9HPT - main non-dominante	92	0,340	<b>&lt;0,001***</b>
	T25FW	9HPT - main dominante	78	0,306	<b>0,003**</b>
		9HPT - main non-dominante	78	0,213	<b>0,031*</b>
		SDMT	76	-0,156	0,089
	SDMT	9HPT - main dominante	89	-0,277	<b>0,004**</b>
		9HPT - main non-dominante	90	-0,297	<b>0,002**</b>
18	EDSS	T25FW	54	0,542	<b>&lt;0,001***</b>
		SDMT	71	-0,317	<b>0,004**</b>
		9HPT - main dominante	73	0,273	<b>0,010*</b>
		9HPT - main non-dominante	72	0,182	0,063
	T25FW	9HPT - main dominante	54	0,346	<b>0,005*</b>
		9HPT - main non-dominante	54	0,275	<b>0,022*</b>
		SDMT	53	-0,161	0,125
	SDMT	9HPT - main dominante	72	-0,284	<b>0,008*</b>
		9HPT - main non-dominante	71	-0,418	<b>&lt;0,001***</b>
24	EDSS	T25FW	45	0,341	<b>0,011*</b>
		SDMT	56	-0,300	<b>0,012*</b>
		9HPT - main dominante	60	0,261	<b>0,022*</b>
		9HPT - main non-dominante	59	0,314	<b>0,008*</b>
	T25FW	9HPT - main dominante	45	0,175	0,125
		9HPT - main non-dominante	44	0,310	<b>0,020*</b>
		SDMT	43	-0,227	0,071
	SDMT	9HPT - main dominante	56	-0,479	<b>&lt;0,001***</b>
		9HPT - main non-dominante	55	-0,398	<b>0,001**</b>

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,005$ , \*\*\* $p < 0,001$ , tests de Pearson unilatéraux de corrélation positive sauf si comparant le SDMT (unilatéraux de corrélation négative)

marche dans cette cohorte. Les valeurs médianes du 9-HPT étaient de 28,3 secondes [24,4 ; 37,7] et de 28,2 secondes [24,1 ; 37,2] (n = 52), pour la main dominante et non-dominante respectivement.

## 2. Suivi des patients

Soixante-dix-neuf patients (72 %) ont reçu au moins deux ans de traitement par anticorps anti-CD20. Le traitement a été interrompu prématurément pour 15 patients (14 %). Pour 6 patients, cette interruption a été décidée en raison d'une inefficacité manifeste du traitement ou en raison d'une progression de la maladie. Cinq de ces patients avaient par ailleurs une progression objective avant l'interruption du traitement, sur au moins une des évaluations réalisées, selon les critères mentionnés plus haut. De plus, 6 patients ont pris la décision individuelle d'interrompre le traitement alors qu'aucune progression de la maladie n'a été relevée chez eux. Pour les trois patients restants, les raisons précises de l'interruption du traitement n'ont pas pu être retrouvées.

Au-delà de ces interruptions de traitement, 14 autres patients (13 %) ont été perdus de vue avant la fin des deux ans de traitement par immunothérapie anti-CD20.

Les valeurs initiales de l'EDSS, du T25FW, du 9-HPT et du SDMT n'étaient pas statistiquement significatives selon que les patients ont poursuivi ou non le traitement par anticorps anti-CD20 pendant deux ans.

## 3. Effets secondaires

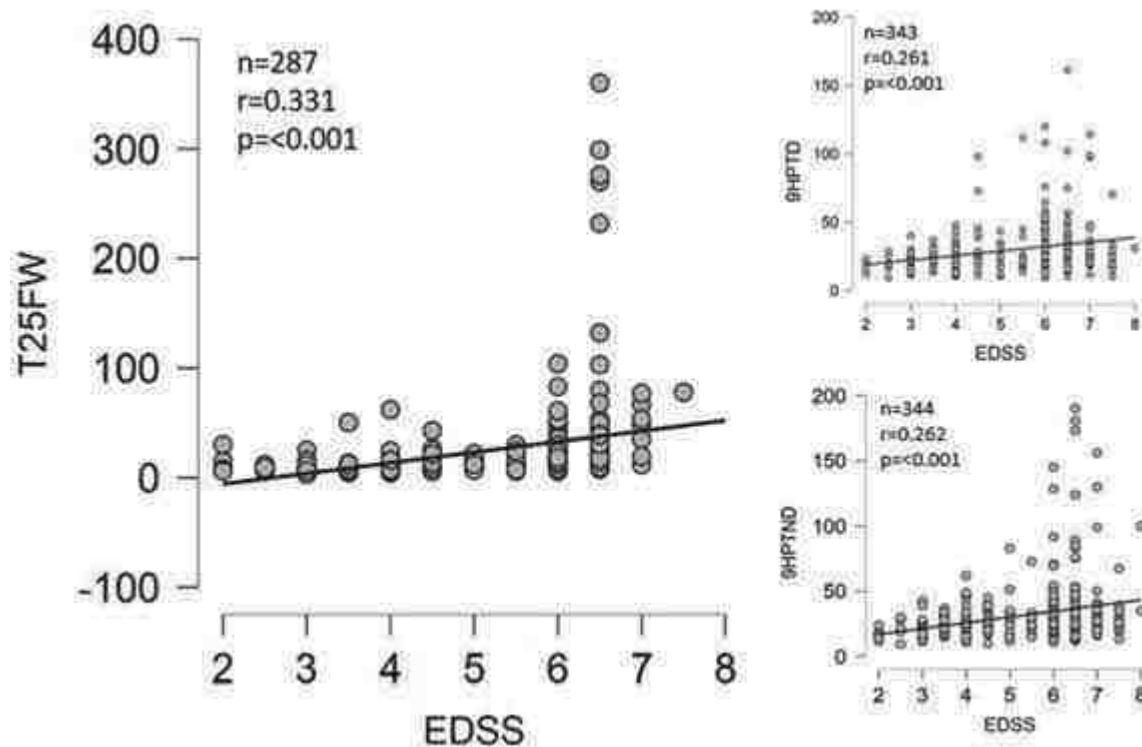
Trente patients (28 %) ont rapporté des effets adverses lors d'au moins une évaluation. Ces événements étaient bénins dans 93 % des cas et consistaient principalement en des céphalées ou des syndromes pseudo-grippaux faisant suite à la perfusion du traitement. Seulement deux cas d'effets indésirables graves ont été rapportés durant la période de l'étude. En effet, un

Tableau 7 : Corrélations entre EDSS, T25FW, 9-HPT et SDMT sur l'ensemble de l'étude

Evaluation A	Evaluation B	n	r de Pearson	p
EDSS	T25FW	287	0,331	<0,001***
	SDMT	334	-0,296	<0,001***
	9HPT - main dominante	343	0,261	<0,001***
	9HPT - main non-dominante	344	0,262	<0,001***
T25FW	9HPT - main dominante	286	0,189	<0,001***
	9HPT - main non-dominante	286	0,260	<0,001***
	SDMT	277	-0,153	0,005**
SDMT	9HPT - main dominante	331	-0,304	<0,001***
	9HPT - main non-dominante	332	-0,339	<0,001***

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,005$ , \*\*\* $p < 0,001$ , tests de Pearson unilatéraux de corrélation positive sauf si comparant le SDMT (unilatéraux de corrélation négative)

Figure 7 : Corrélations positives entre EDSS, T25FW et 9-HPT sur l'ensemble de l'étude



Corrélations de Pearson entre EDSS et T25FW (à gauche) et entre EDSS et 9-HPT (D = main dominante ; ND = main non-dominante) (à droite),  $p < 0,001$



patient a développé une pneumopathie infectieuse un an après l'initiation du traitement, un second un sepsis d'origine urinaire, également après un an de traitement pas anticorps anti-CD20. Aucun patient de cette cohorte n'a dû interrompre le traitement en raison d'un effet secondaire.

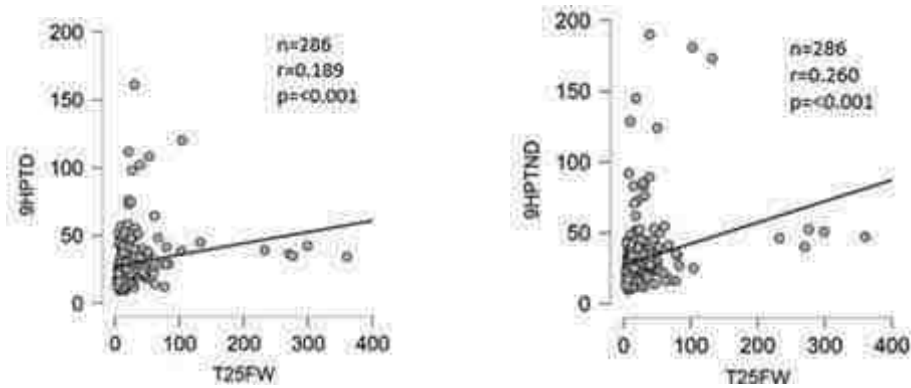
Après deux ans de traitement, le taux sérique moyen d'IgG était de 9,06 g/L (+/- 2,87 g/L ; n = 38). Six patients parmi les 38 pour lesquels ces données étaient disponibles (16 %) avaient une hypogammaglobulinémie significative, définie comme un taux sérique d'IgG inférieur à 6g/L. Deux patients seulement avaient un taux sérique d'IgG inférieur à 5g/L.

#### 4. Associations entre les évaluations

Pour chaque évaluation semestrielle, des modèles bivariés ont été établis, incluant tous les patients dont les données étaient complètes. Les résultats de ces analyses sont détaillés dans le tableau 6. Des associations robustes émergent entre les différentes évaluations. Ainsi, le score EDSS et l'évaluation de la marche avec le T25FW sont positivement corrélés ( $p < 0,05$ ) à chaque évaluation, ce qui peut être facilement expliqué par la part importante de la marche dans le score EDSS. Plus notable, l'EDSS et l'évaluation cognitive par le SDMT sont négativement corrélés ( $p < 0,05$ ) à chaque évaluation, ce qui suggère une dégradation simultanée de la cognition et de la motricité, l'évaluation cognitive ne faisant pas partie de l'EDSS.

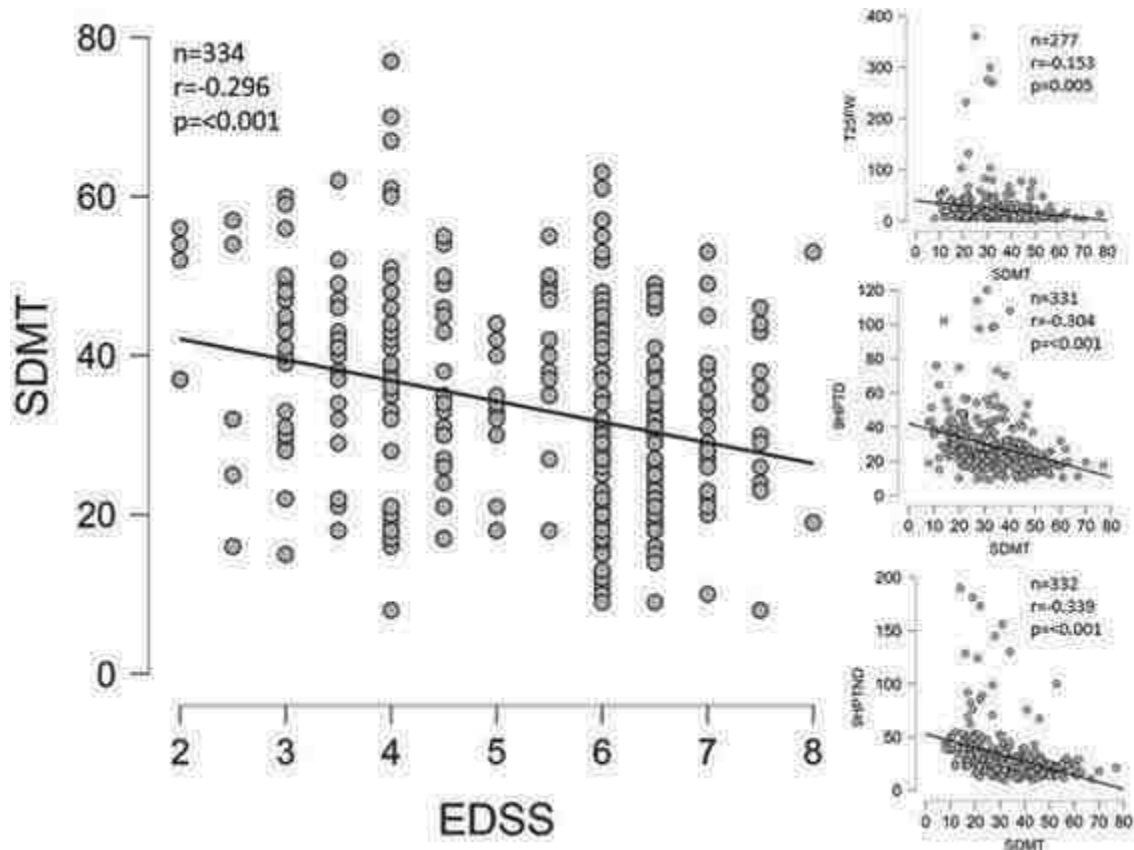
Afin d'augmenter la sensibilité de l'analyse, les données des différentes évaluations ont été combinées sur l'ensemble de la période étudiée. Les résultats de ces analyses sont détaillés dans le tableau 7. Ces analyses renforcent encore les associations déjà visibles en analysant chaque moment temporel séparément et soulignent ainsi qu'une altération concomitante des différentes fonctions est fréquente dans la SEP progressive. En particulier, l'EDSS est positivement corrélé avec le T25FW ( $n = 287$ ,  $r = 0,331$ ,  $p < 0,001$ ) ainsi qu'avec le 9-HPT de la main dominante et non-dominante ( $p < 0,001$ ). Ces corrélations sont représentées dans la figure 7. La dextérité

Figure 8 : Corrélations positives entre T25FW et 9-HPT sur l'ensemble de l'étude



Corrélations de Pearson entre T25FW et 9-HPT (D = main dominante ; à gauche et ND = main non-dominante ; à droite),  $p < 0,001$

Figure 9 : Corrélations négatives entre SDMT, EDSS, T25FW et 9-HPT, sur l'ensemble de l'étude



Corrélations de Pearson entre EDSS et SDMT (à gauche,  $p < 0,001$ ), entre SDMT et T25FW ( $p = 0,005$ ) et entre SDMT et 9-HPT (D = main dominante ; ND = main non-dominante ;  $p < 0,001$ ) (à droite, de haut en bas)

manuelle évaluée par le 9-HPT est également significativement corrélée à la valeur du T25FW ( $p < 0,001$  ; Figure 8). Enfin, et cela est d'autant plus intéressant que les altérations cognitives sont fréquemment sous-évaluées dans la SEP, il apparaît que le score SDMT est négativement corrélé avec l'EDSS ( $p < 0,001$ ), avec le T25FW ( $p = 0,005$ ) et avec le 9-HPT ( $p < 0,001$ ). Ces corrélations négatives sont représentées dans la figure 9 et renforcent la notion d'altération simultanée de la fonction motrice et cognitive chez ces patients atteints de SEP progressive.

## 5. Progression

Les taux de progression pour chaque évaluation, après respectivement 12 mois et 24 mois de traitement, selon les critères définis plus haut, sont présentés dans le tableau 8. Dans l'année précédant l'introduction de l'immunothérapie anti-CD20, parmi les patients dont ces données étaient disponibles, 33,7 % ( $n = 30$ ) ont eu une progression de leur maladie selon le score EDSS. Dans la première année sous traitement par anticorps anti-CD20, ce taux a diminué pour atteindre 17,8 % des patients évalués ( $n = 15$ ).

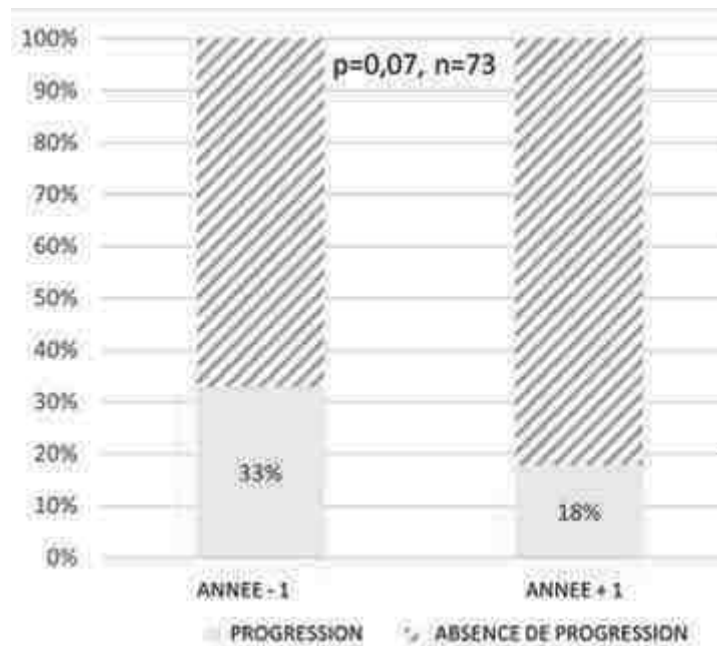
Néanmoins, par rapport à l'EDSS à l'inclusion, parmi les patients ayant reçu deux ans de traitement par anticorps anti-CD20 et dont les données étaient disponibles, 38,9 % ont eu une progression de leur score EDSS à 2 ans ( $n = 28$ ).

Dans les sous-populations de patients ayant eu une évaluation du score EDSS un an avant l'introduction du traitement ou deux ans avant l'introduction du traitement, et ayant reçu respectivement un an ou deux ans de traitement par anticorps anti-CD20, les taux de progression de l'EDSS ont été comparés entre la période avant le traitement et la période sous traitement. Ces analyses sont représentées dans les figures 10 et 11. Il existe une tendance à la réduction du taux de progression de l'EDSS, passant de 33 % l'année avant le début du traitement à 18 % après un an de traitement ( $p = 0,07$ ,  $n = 73$ , test de McNemar). De la même façon, ce taux

Tableau 8 : Progression sous traitement par rapport aux valeurs initiales

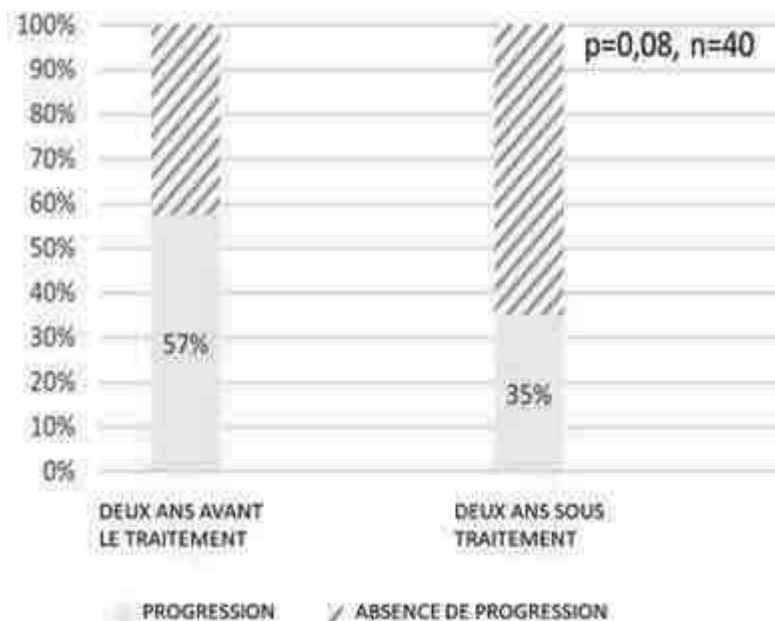
Evaluation	Progression à 12 mois, n (%)	Progression à 24 mois, n (%)
EDSS	15/84 (17,8%)	28/72 (38,9%)
T25FW	17/37 (45,9 %)	20/27 (74,1%)
9-HPT	7/42 (16,7%)	12/32 (37,5%)
SDMT	8/42 (19,0%)	6/34 (17,6%)

Figure 10 : Réduction de la progression annuelle de l'EDSS après l'initiation du traitement



33 % versus 18 %, test de McNemar avec correction de continuité,  $n = 73$ ,  $p = 0,07$

Figure 11 : Réduction de la progression en deux ans de l'EDSS après l'initiation du traitement



57 % versus 35 %, test de McNemar avec correction de continuité,  $n = 40$ ,  $p = 0,08$

passé de 57 % en deux ans avant le traitement à 35 % après deux ans de traitement ( $p = 0,08$ ,  $n = 40$ , test de McNemar).

En ce qui concerne le T25FW, le 9-HPT et le SDMT, la progression à 2 ans était disponible que dans un sous-groupe restreint de patients (tableau 8). Le taux de progression du SDMT à 2 ans était de 17,6 % ( $n = 6$ ). Le taux de progression du 9-HPT à deux ans était comparable à celui de l'EDSS, à savoir 37,5 % ( $n = 12$ ). Le taux de progression du T25FW était nettement plus élevé, avec 74,1 % ( $n = 20$ ) à 24 mois de traitement par anticorps anti-CD20.

Entre les patients atteints de SEP-PP et de SEP-SP, aucune différence significative n'a été retrouvée concernant la progression de la maladie (tableau 9).

## 6. Analyses prédictives

En recherchant des facteurs pouvant potentiellement prédire, lors de l'initiation du traitement, la progression de l'EDSS à 2 ans, aucune association statistiquement significative n'a été retrouvée (tableau 10). Néanmoins, le T25FW à l'inclusion tendait à être plus élevé (et donc la vitesse de marche plus altérée) chez les patients ayant eu une progression de l'EDSS à 24 mois que chez ceux dont le score EDSS est resté stable après 24 mois de traitement (valeur moyenne de 38,6 secondes versus 14,9 secondes,  $n = 34$ ,  $p = 0,096$ ).

Chez les patients ayant eu une progression du score EDSS à deux ans de traitement, une tendance en faveur d'une durée d'évolution médiane de la maladie plus courte a été observée en comparaison aux patients n'ayant pas eu de progression du score EDSS (6,0 années [4,0 – 10,2] versus 11,5 années [5,0 – 18,2],  $p = 0,071$ , test de Mann-Whitney).

Enfin, des analyses statistiques supplémentaires ont été réalisées, visant à évaluer le potentiel de prédiction de la progression de l'EDSS durant la deuxième année de traitement à partir des résultats du T25FW, du SDMT et du 9-HPT, évalués après un an de traitement. Cela permettrait

**Tableau 9 :** Progression sous traitement à 24 mois par rapport aux valeurs initiales, selon le sous-type de SEP

Evaluation	Pourcentage de progression à 24 mois				p
	SEP-PP	n	SEP-SP	n	
EDSS	45%	24	21%	4	0,06 <sup>a</sup>
SDMT	19%	5	12%	1	1 <sup>a</sup>
T24FW	61%	11	100%	9	0,06 <sup>a</sup>
9HPT, main dominante	21%	5	38%	3	0,37 <sup>a</sup>
9HPT, main non-dominante	29%	7	14%	1	0,64 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> = test exact de Fisher, SEP-PP = Sclérose en plaques primaire progressive, SEP-SP = Sclérose en plaques secondairement progressive

**Tableau 10 :** Progression de l'EDSS à 24 mois de traitement par rapport aux valeurs initiales, selon différentes caractéristiques de base

Evaluation à l'inclusion	Pourcentage de progression de l'EDSS à 24 mois		n	p
	Premier tertile (T1)	Troisième tertile (T3)		
Age, années (T1≤50; T3>56)	33%	39%	71	0,67 <sup>a</sup>
EDSS (T1≤4,5; T3>6,0)	37%	30%	71	0,61 <sup>a</sup>
SDMT (T1>33; T3≤26)	33%	29%	37	1 <sup>b</sup>
T25FW, secondes (T1≤7,98; T3>13,83)	18%	50%	34	0,19 <sup>b</sup>
9HPT, main dominante, secondes (T1≤25,47 ; T3>33,75)	42%	31%	37	0,68 <sup>b</sup>
9HPT, main non-dominante, secondes (T1≤25,48 ; T3>32,53)	31%	36%	38	1 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> = test du khi carré; <sup>b</sup> = test exact de Fisher

d'anticiper un risque de progression de la maladie et de modifier précocement la stratégie thérapeutique. Parmi les patients ayant eu une progression significative du T25FW après un an de traitement, 46,2 % (n = 6) avaient une progression du score EDSS durant la deuxième année de traitement. En revanche, parmi les patients n'ayant pas eu de progression significative du T25FW après un an de traitement, seulement 22,2 % (n=4) avaient une progression du score EDSS durant la deuxième année de traitement (p = 0,16, test du khi carré). Néanmoins, en raison des nombreuses données manquantes, aucune conclusion valide ne peut être tirée à ce stade à ce sujet.

## Discussion

### 1. Points forts et limites de l'étude

Cette étude correspond à la plus grande cohorte décrivant un suivi prolongé de patients atteints de SEP progressive traités par immunothérapie anti-CD20 en dehors des études cliniques. Après 2 ans de traitement, 38,9 % des patients ont eu une progression de leur maladie selon l'évaluation par le score EDSS.

Le grand nombre de patients inclus et le recrutement dans une population traitée en vie réelle nous informent avec précision sur la tolérance et l'efficacité des anticorps anti-CD20 dans la SEP progressive, en dehors des limites strictes des études cliniques. Les évaluations cliniques complètes répétées régulièrement nous permettent de dresser un tableau détaillé de l'évolution clinique des patients sous traitement.

De façon comparable aux présentations cliniques classiques des SEP progressives, nos patients avaient des présentations sévères à l'introduction du traitement par anticorps anti-CD20, avec un score EDSS médian de 6,0. La charge lésionnelle à l'IRM cérébrale était élevée et la durée d'évolution de la maladie également. De nombreux patients avaient déjà eu d'autres traitements





immunosuppresseurs avant que la décision d'introduire l'immunothérapie par anti-CD20 ait été prise.

Le traitement était bien toléré et même si dans cette population évaluée en vie réelle les interruptions de traitement étaient plus fréquentes que dans les études cliniques initiales, celles-ci n'étaient pas en lien avec des effets adverses du traitement.

Cette étude a pu montrer que le taux de progression de la maladie diminue dans les années suivant la mise en place du traitement par anticorps anti-CD20. Ces données ne permettent pas de conclure sur des effets plus tardifs, mais suggèrent néanmoins une efficacité du traitement par anticorps anti-CD20 dans la stabilisation de la progression de la maladie dans la SEP progressive. Dans cette cohorte, la progression du score EDSS était légèrement plus fréquente que dans l'étude ORATORIO(68). En effet, dans cette dernière, 32,9 % des patients traités par ocrelizumab avaient à 2 ans une progression de l'EDSS, alors que dans notre étude, 38,9 % des patients avaient progressé. L'âge élevé et l'EDSS élevé sont des facteurs de risque connus de progression de la maladie.(94) Cette différence peut ainsi être expliquée au moins partiellement par la présentation initiale plus sévère des patients inclus dans cette étude, avec un EDSS médian à l'inclusion de 6,0, versus 4,5 dans ORATORIO. Les patients étaient également plus âgés, avec un âge moyen de 52,2 ans à l'inclusion versus 44,7 dans ORATORIO.

Cette étude a également montré que dans cette population de patients atteints de SEP progressive, les évaluations standardisées de la marche, de la dextérité manuelle et de la fonction cognitive, sont fortement corrélées avec les scores EDSS. Les fortes corrélations entre l'évaluation cognitive par le SDMT et les différentes évaluations de la motricité, associées au fait que les symptômes de nos patients ne prédominaient pas aux membres supérieurs, semble montrer une association directe entre le déclin cognitif et l'altération de la fonction motrice. Cependant, il n'est pas possible d'exclure entièrement que l'altération du SDMT, réalisé par écrit, soit expliquée partiellement par la détérioration de la motricité des membres supérieurs.



Utiliser une version du SDMT réalisée oralement pourrait limiter ce potentiel biais dans de futures études.

Sur l'ensemble de cette étude, un plus grand nombre de patients a eu une progression du T25FW que du score EDSS. L'évaluation régulière de la marche par le T25FW peut donc permettre d'améliorer la sensibilité de détection de patients avec une maladie en cours de progression, d'autant plus que les patients ont présenté les altérations du T25FW plus précocement que les altérations de l'EDSS.

En raison du cadre de l'étude, réalisée en vie réelle, plusieurs limites sont à mentionner. Tout d'abord, un nombre non-négligeable de patients a été perdu de vue, ce qui pourrait théoriquement limiter la validité des résultats. De plus, les évaluations autres que l'EDSS n'ont été obtenues que dans un sous-groupe limité de patients. Aucune différence notable n'est retrouvée entre les patients ayant eu l'ensemble des évaluations cliniques et ceux n'ayant été évalués uniquement par l'EDSS, mais d'éventuels facteurs de confusion résiduels ne peuvent pas être entièrement exclus. Enfin, les évaluations n'ont pas pu être systématiquement confirmées lors d'évaluations intermédiaires. Ainsi, une altération temporaire pourrait être faussement classée comme progression, ce qui limite la validité des résultats et la comparabilité avec d'autres études cliniques.

## 2. Intérêts du traitement par anti-CD20

En somme, les résultats de cette étude s'accordent avec ceux qui avaient pu être observés dans des plus petites séries antérieures en vie réelle(83). L'intérêt d'une immunothérapie par anticorps anti-CD20 semble donc conséquent dans la SEP progressive, même dans une population de patients plus âgés et cliniquement plus atteints que les patients inclus dans les études initiales. Avant l'introduction de l'immunothérapie, les patients avaient une aggravation significativement plus rapide qu'après la mise en place du traitement. De plus, il semble que



les différences entre l'efficacité du rituximab et de l'ocrelizumab sont tout au plus minimales dans cette population de patients, ce qui est aisément expliqué par la similitude de l'effet biologique de ces composés. L'utilisation du rituximab chez les patients pour lesquels l'ocrelizumab n'est pas remboursé en France est donc tout à fait justifiée. Cependant, peu de patients sont entièrement stables sur l'ensemble des critères évalués après deux ans de traitement. Avec une durée plus prolongée de traitement, les données des grandes études cliniques(71) suggèrent que le traitement ne permet pas d'éviter la progression de la maladie, mais plutôt de ralentir et de retarder cette progression.

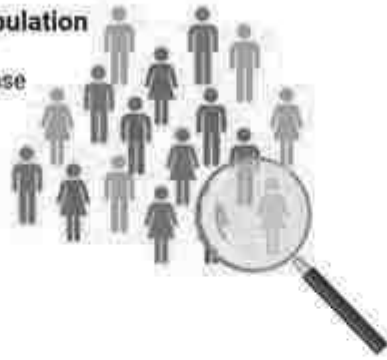
La tolérance du traitement est bonne, même en cas d'administration prolongée(71), et permet d'administrer le traitement chez des patients ne répondant pas strictement aux critères d'inclusion des études initiales. De plus, l'administration est relativement aisée, que ce soit avec les cures intraveineuses intra-hospitalières semestrielles du rituximab ou de l'ocrelizumab, mais également avec la nouvelle possibilité d'administration sous-cutanée de l'ofatumumab(70).

Ces différents éléments ainsi que l'absence d'alternatives thérapeutiques meilleures validées actuellement dans la SEP progressive fait que l'utilisation de l'immunothérapie anti-CD20 pour ces patients reste pour le moment la meilleure stratégie thérapeutique. Au-delà du traitement médicamenteux, une prise en charge globale, en particulier kinésithérapeutique, est indispensable.

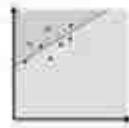
Ces points positifs sur le plan d'une cohorte de patients doivent être tempérés sur un plan individuel. En effet, l'évolution de la pathologie mais aussi la réponse à l'immunothérapie sont très hétérogènes, et pour certains de nos patients l'inefficacité du traitement par anticorps anti-CD20 était manifeste. L'évaluation clinique précise des différentes fonctions atteintes et de leur dégradation peut apporter des éléments importants, mais cela reste peu discriminant pour prédire l'évolution d'un patient donné. Des critères pour mieux apprécier l'évolution future des

Figure 12 : Stratification des patients atteints de SEP progressive

**SEP progressive : une population de patients hétérogène :**  
progression ? sévérité ? réponse thérapeutique ?



**Outils de stratification :**



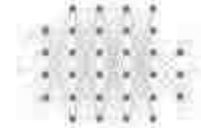
Epidémiologie



IRM cérébrale



Analyses  
sang + LCS



Intelligence artificielle

Routine clinique

Recherche

patients et leur réponse aux différents traitements sont ainsi nécessaires et plusieurs sont en cours d'évaluation.

### 3. Nécessité d'une meilleure stratification des patients

Actuellement, le diagnostic de SEP progressive ne peut être posé qu'a posteriori. Prédire pour la patient donné l'évolution progressive reste impossible. Une fois le diagnostic de SEP progressive posé, l'évolution reste imprévisible. Les données de ce travail soulignent le fait que, malgré les traitements actuellement utilisés, une aggravation progressive des symptômes reste de mise chez ces patients, même si elle semble ralentie par rapport à la période avant la mise en place du traitement.

Nos données suggèrent aussi que l'évaluation de la vitesse de marche est très sensible pour détecter des aggravations des symptômes moteurs alors que l'EDSS reste longtemps inchangé. Lorsque des alternatives thérapeutiques deviendront disponibles, ces éléments pourraient permettre, chez un patient donné, de cibler au mieux le moment opportun pour une intensification du traitement ou à un changement de celui-ci. D'autres critères comme la sévérité initiale, la charge lésionnelle à l'imagerie cérébrale ou encore l'âge permettent également de stratifier le risque de progression et pourraient alors aider à la décision thérapeutique. Les enjeux d'une telle stratification et les outils employés sont résumés dans la figure 12.

Au-delà de l'imagerie cérébrale actuelle réalisée en routine, capable de visualiser notamment la charge lésionnelle et le degré d'atrophie cérébrale et donc de participer à la stratification du risque de progression et d'évolution péjorative, des techniques complémentaires d'IRM cérébrale sont de plus en plus évalués dans ce cadre. C'est le cas notamment de l'IRM dite quantitative, non-disponible en routine, qui peut renseigner avec précision sur l'hétérogénéité des lésions de la substance blanche, la remyélinisation ou encore l'altération de la barrière





hémato-encéphalique.(95) Ces informations permettent de stratifier les patients, de détecter une éventuelle progression cliniquement non-encore visible et d'évaluer la réponse thérapeutique. Ainsi, ces techniques nouvelles pourraient améliorer la prise charge individuelle des patients et guider au moins partiellement les décisions thérapeutiques.

De nombreuses équipes s'intéressent également à des approches d'intelligence artificielle et notamment d'apprentissage automatique. Il a pu être montré que ces approches permettent d'individualiser différents sous-groupes de patients atteints de SEP, en se basant en particulier sur l'imagerie cérébrale, et que ces groupes prédisent la progression de la maladie et la réponse aux traitements.(96) D'une manière similaire, en se basant sur des données d'IRM volumétrique, une technique d'apprentissage automatique permet une bonne stratification des patients selon leur évolution future.(97)

Mis à part les approches d'imagerie cérébrale, un grand nombre de biomarqueurs dosables dans le sérum ou dans le LCS ont été évalués ou sont en cours d'évaluation en tant que marqueur prédictif ou pronostic de la maladie. Dans ce domaine, c'est le dosage de la chaîne légère du neurofilament qui est le plus prometteur. En effet, ce marqueur est corrélé avec la progression clinique, peut être facilement mesuré de manière reproductible et reflète au moins partiellement la neurodégénérescence survenant dans la SEP progressive(98). Il a été démontré que le dosage du neurofilament sérique permet de mieux stratifier les patients dès le diagnostic selon leur risque d'évolution péjorative future(99). D'autres approches se concentrent sur une combinaison de marqueurs en lien avec l'inflammation et ont pu montrer une certaine efficacité dans la prédiction de l'évolution des patients ou de la réponse thérapeutique dans la SEP-RR(100), mais leur applicabilité dans la SEP progressive est incertaine en raison des différences physiopathologiques. Enfin, d'autres stratégies, comme l'analyse du profil métabolomique plasmatique, ont été employées avec succès pour stratifier les patients atteints de SEP progressive dans quelques études préliminaires(101), mais ne sont pas utilisées en pratique



courante actuelle.

Ces différentes stratégies d'évaluation du risque d'aggravation des patients deviennent de plus en plus importantes dans la SEP progressive, à l'heure où de nouvelles alternatives thérapeutiques émergent et que l'objectif d'une médecine personnalisée devient primordial.

#### 4. L'avenir de la prise en charge thérapeutique des SEP progressives

Au-delà du traitement par anticorps anti-CD20, ayant démontré son efficacité, et régulièrement utilisé en pratique courante dans la SEP progressive, de nombreuses autres molécules sont actuellement évaluées dans cette indication. Il existe en effet un besoin réel de nouveaux traitements dans la SEP progressive en raison de l'efficacité partielle des traitements actuels et de la possibilité de résistance thérapeutique. Une des stratégies dont l'évaluation est la plus avancée est l'inhibition sélective de la tyrosine kinase de Bruton, impliquée dans les fonctions lymphocytaires B. En particulier le masitinib a pu montrer une moindre altération de l'EDSS par rapport à un traitement placebo dans une étude phase II conduite dans une population de patients atteints de SEP progressive non active(102). L'étude de phase III est en cours suite à ces résultats prometteurs. Ce traitement pourrait devenir une alternative à l'immunothérapie par anticorps anti-CD20. D'autres molécules, comme le siponimod, un modulateur du récepteur de la sphingosine 1-phosphate, ont permis d'obtenir des résultats encourageants.(103,104) La perfusion de cellules souches autologues est également une stratégie intéressante, en particulier en cas de résistance à l'immunothérapie, mais les premiers résultats doivent encore être confirmés dans de plus grandes séries.(105)

Si les premiers résultats pour ces différentes approches se confirment, le choix du traitement pour un patient donné pourra être guidé par différentes évaluations standardisées de la pathologie et des symptômes, l'imagerie cérébrale et médullaire, la réponse à d'éventuels traitements antérieurs et par les caractéristiques épidémiologiques du patient. Le bon profil de



tolérance à long terme du traitement par anticorps anti-CD20 et l'efficacité bien démontrée font que ce traitement gardera certainement une place importante dans la prise en charge de la SEP progressive dans un futur proche.

## Conclusion

Notre cohorte de patients atteints de SEP progressive traités par anticorps anti-CD20 confirme la bonne tolérance de ces traitements, en dehors des études cliniques initiales. Le taux de progression de la maladie tend à décroître dans les années suivant l'introduction du traitement. La réalisation régulière d'évaluations standardisées autres que l'EDSS pourraient apporter une aide précieuse pour la détection précoce de l'aggravation de la maladie. Des études complémentaires pourraient permettre de confirmer cet effet et sont nécessaires pour établir des facteurs prédictifs de la progression de la maladie chez les patients traités pour une SEP progressive. Une meilleure stratification des patients pourrait faciliter le choix personnalisé du traitement lorsque des alternatives thérapeutiques deviendront disponibles.

VU et approuvé  
Strasbourg, le 18 OCT. 2022

Le Doyen de la Faculté de  
Médecine, Médecine et Sciences de la Santé

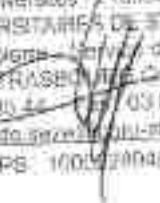
Professeur Jean SIBILIA



VU  
Strasbourg, le 26/10/2022  
Le président du jury de thèse

Professeur Jérôme De Seze  
Docteur Jérôme DE SEZE

Professeur des Universités / Praticien Hospitalier  
HÔPITALS UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG  
Hôpital de Hautepierre - Service de Neurologie  
67000 STRASBOURG Cedex  
Tél : 03 88 12 00 44 - Fax : 03 88 12 00 30  
Email : jerome.de.seze@univ-strasbourg.fr  
N° ORPS : 1700270048 0





Annexe 1 : Article en anglais : “Anti-CD20 immunotherapy in progressive multiple sclerosis: 2-year real-world follow-up of 108 patients”

## **ABSTRACT**

**Background:** Anti-CD20 monoclonal antibodies are recently introduced treatments in progressive MS and real-world data is lacking.

**Objective:** The aim of this study is to describe a cohort of progressive MS patients treated with ocrelizumab or rituximab in a real-world setting.

**Methods:** This monocentric prospective cohort study at the University Hospital of Strasbourg included patients with primary progressive or secondary progressive MS that started treatment with anti-CD20 antibodies before June 2019. Every six months, patients were assessed using the following standardised clinical evaluations: Expanded Disability Status Scale (EDSS), Timed 25-Foot Walk (T25FW), 9-Hole Peg Test (9-HPT) and Symbol Digit Modalities Test (SDMT). The primary analysis considered EDSS progression (of at least 1.0 if EDSS≤5.5 and at least 0.5 if EDSS≥6.0).

**Results:** We included 108 patients, with a median age upon inclusion of 53 years [48.0 - 58.0]. 72% were classified as primary progressive forms. Median baseline EDSS was 6.0 [4.0 - 6.5]. EDSS was significantly correlated with T25FW, SDMT and 9-HPT. Following 2 years of treatment, 38.9% of patients presented EDSS progression compared to baseline.

**Conclusion:** Our large cohort confirms tolerance of these treatments in a real-world setting. Standardised clinical assessments could improve detection of deteriorating patients. Further studies are needed to establish predictive factors.

## **MAIN TEXT**

### Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a widespread neurological auto-immune disorder and a leading cause of disability in otherwise healthy young adults(1). Recent therapeutic breakthroughs mainly concern the most frequent MS subtype which is relapsing-remitting MS (RRMS). 15% of MS-patients however suffer from primary progressive MS and many patients with RRMS develop a secondary progressive form over the course of the disease (2). Therapeutic options for the progressive forms are scarce. One of the more recent treatments used in this population are anti-CD20 antibodies, mainly rituximab and more recently ocrelizumab(3). These treatments are targeting the B cell response, which plays an important role in pathogenesis of progressive MS(4,5). In initial cohort studies and clinical trials, and in their follow-up studies, a long-term efficacy of anti-CD20 antibodies in reducing disease progression has been shown(6,7). However, follow-up data from patients with primary progressive and secondary progressive MS treated with anti-CD20 antibodies is quite rare outside of clinical trials and has only been reported in relatively small cohorts.(8–10) In this study, we aim to present the two-year follow-up of a large real-world cohort of 108 patients with progressive MS treated with anti-CD20 antibodies. The main objective is to assess the clinical evolution of these patients.

### Materials and Methods

In this monocentric prospective cohort study at the University Hospital of Strasbourg in France, we included patients with primary progressive or secondary progressive MS according to the 2017 McDonald criteria. We included all patients that received at least one intravenous infusion of rituximab or ocrelizumab and for whom treatment was initiated between 1<sup>st</sup> May 2017 and 30<sup>th</sup> June 2019. Most





patients first received ocrelizumab and had to be switched to rituximab upon their second or third visit, due to ocrelizumab no longer being available for patients with progressive MS in France.

Patient characteristics like age, gender, previous treatments, and time since diagnosis were assessed at baseline and matched with the data of the local MS-database. We also reviewed baseline imagery, using cerebral and spinal MRI, evaluating the number and the extent of white matter lesions. EDSS at baseline, 24-month prior and 12-month prior was also obtained from patient records or from our local database, as were results of lumbar puncture and especially presence or absence of oligoclonal bands.

The treatment with anti-CD20 antibodies was administered intravenously every 6 months. Rituximab was given at the standard dose of 1g at each cycle. The first induction cycle consisted in two separate administrations of 1g each at a 2-week interval. Ocrelizumab was given at the regular dose of 600mg except for the first cycle which, as recommended, consisted of two separate administrations of 300mg each at a 2-week interval.

During each visit, patients underwent a complete neurological examination and assessment of disease progression by using the EDSS(11). Between visits, patients were asked to consult their regular treating neurologist, who also assessed EDSS. We defined progression as an increase of EDSS by at least 1 point if the baseline EDSS was below 6.0, or as an increase of EDSS by at least of 0.5 points if the baseline EDSS was at least 6.0.

After 1<sup>st</sup> May 2018, and at each subsequent visit, all patients were also assessed on three other scales. Firstly, gait speed was evaluated using the Timed 25-Foot Walk (T25FW) which has already been proven to be a reliable and practical tool in assessment of MS patients(12). To accurately evaluate the function of the upper limbs, we also assessed the Nine-Hole Peg Test (9-HPT) for both the dominant and non-dominant hand(13). We defined progression on both these scales as an increase between two visits of at least 20% in time needed to complete the task(6).

Finally, we assessed the cognitive performance of our patients using the written Symbol Digit Modalities Test (SDMT). For each assessment, the same version of the test was used. As suggested in previous publications, we defined progression on this scale as a decrease in test performance of at least 10% between two visits(14).

Adverse events were reported, as were reasons for discontinuing the treatment. Infectious events were reported by the patients at each assessment. IgG levels were obtained prior to each treatment cycle.

We analysed the proportion of progression on each evaluated variable at each 6-month-visit. We evaluated the associations between the performances at the different assessments at each visit and as a pooled analysis over the whole period. Linear regression analyses were performed using one-tailed Pearson's correlation.

We assessed for baseline factors predicting EDSS progression at two years. Therefore, we divided our cohort into tertiles based on age and baseline values of the different evaluation scores. For each variable we then compared EDSS progression at two years between the first and third tertile, using the chi-squared-test or Fisher's exact-test as applicable.

We compared EDSS progression rates before and after treatment introduction using the McNemar test.

In an exploratory analysis, we looked for associations between EDSS progression and progression of the other variables.

Statistical analysis was performed using p-value.io(15) and JASP(16). Results are presented as mean (SD) or median values [IQR] as suited.



## Results

### *Baseline characteristics*

We included a total of 108 patients with progressive MS. Seventy-two percent of patients (78 patients) were classified as primary progressive forms and the remaining 28 % (30 patients) were classified as secondary progressive MS.

Baseline characteristics are detailed in Table 1. Patients with primary progressive MS were more likely to be male, had a shorter disease duration and a lower baseline EDSS. They also were more likely to have specific oligoclonal bands at lumbar puncture.

At baseline, patients had a median age of 53 years [48.0; 58.0], a median time since diagnosis of 5 years [1.0; 12.0] and a median time since first reported symptoms of 8 years [4.0; 17.0]. The sex-ratio was 1.16.

Fifty-eight percent of our patients (63 patients) had at least one other treatment before switching to anti-CD20 antibodies. Thirty-nine percent (42 patients) had at least two treatments before the start of anti-CD20 antibodies.

Review of baseline cerebral MRI showed that patients had a high lesion burden with 91% having at least 10 white matter lesions. Data from lumbar puncture was available for 66 patients with primary progressive MS and 26 patients with secondary progressive MS. Respectively 95% and 69% of those patients had specific oligoclonal bands at initial lumbar puncture. Median baseline EDSS was 6.0 [4.0; 6.5] (n=103), underlining the severity of progressive MS. Median EDSS assessed 12 months prior to baseline was 5.5 [4.0; 6.0] (n=92). Median EDSS was significantly higher in patients with secondary progressive MS (6.0 [5.5; 6.5] vs 5.5 [4.0; 6.0],  $p=0,011$ , Mann-Whitney test)

As suggested by the EDSS values, walking was impaired in many patients with a median baseline T25FW performance of 11.9 seconds [7.78; 19.8] (n=47). In comparison to norms suggested by large population studies(17), cognitive functions were clearly affected with a median SDMT score at treatment initiation of 30.5 [22.2; 38.8] (n=50). Superior limb function was also reduced and assessment by 9-HPT showed less variability than walking-assessment in this cohort. The median values of the 9-HPT were 28.3 seconds [24.4; 37.7] and 28.2 seconds [24.1; 37.2] (n=52), for the dominant and the non-dominant hands respectively.

### *Follow-up*

Seventy-nine patients (72%) completed at least two years of treatment with anti-CD20 antibodies. Treatment was prematurely interrupted for 15 patients (14%). For 6 patients, this was decided due to manifest ineffectiveness or disease progression. Five of those patients had objective progression on at least one variable before treatment interruption. Furthermore, 6 patients made the personal decision of treatment interruption even though no clear disease progression was noted. For the three remaining patients, precise reasons for the interruption of treatment were unclear. In addition, 14 patients (13%) were lost to follow-up.

Baseline values of EDSS, T25FW, 9-HPT and SDMT were not statistically different whether patients completed two years of treatment or not.

### *Adverse events*

Thirty patients (28%) reported adverse effects on the occasion of at least one assessment. Those events were benign in 93% of cases and consisted mainly of post-injection cephalalgia and flu-like syndrome. Only two cases of severe adverse events were reported. One patient developed pneumonia one year after treatment initiation, another developed sepsis of urinary origin one year after treatment



initiation. No patient in this cohort had to interrupt the treatment due to adverse events. After two years of treatment, mean serum IgG level was 9.06 g/L (SD: 2,87 g/L, n=38). 6 patients out of 38 with available data (16 %) had hypogammaglobulinemia defined as IgG < 6g/L, 2 patients had IgG levels below 5g/L.

#### *Associations between evaluations*

We established bivariate models including patients with fully available data at a given timepoint. We pooled the data from the different timepoints to evaluate correlations between the different assessments. Robust associations emerge between the different evaluations we made. These analyses are detailed in Table 2. EDSS was positively correlated with T25FW ( $p < 0.001$ ), as could be expected given the importance walking accounts for in patients with high EDSS, but also with 9HPT ( $p < 0,001$ ). These associations are illustrated in Figure 1. Furthermore, EDSS was also correlated negatively with SDMT ( $p < 0.001$ ) which suggests a concomitant alteration of motor function and cognitive function in these patients with progressive MS (Figure 2). These correlations were similar when analysed separately for each timepoint, as shown on Supplementary Table 1.

#### *Progression*

In the year prior to introduction of anti-CD20 treatment, 33.7 % of patients (n=30) experienced disease-progression evaluated by the EDSS. In the following year, this number decreased to 17.8 % (n=15). However, comparing to baseline values, disease progression at two years was noted in 38.9 % of patients (n=28). (Table 3).

We showed a tendency to reduced EDSS progression-rates after treatment-introduction and this effect persists after two years of treatment. (Figures 3 and 4).

In assessing for potential predictive factors at baseline for EDSS progression at two years, no statistically significant differences were found. (Table 4). However, T25FW at baseline tended to be higher in patients progressing on EDSS at two years (mean value of 38,6 s versus 14,9 s, n=34,  $p = 0,096$ ). Concerning T25FW, SDMT and 9-HPT, 2-year progression was available in a more restrained subgroup of patients. Two-year SDMT-progression was 17.6 % (n=6). 9-HPT progression at two years was comparable with EDSS-progression, with 37.5 % (n=12). The rate of T25FW-progression was notably higher with 74.1 % (n=20) at 2 years.

No significant differences were found between primary progressive and secondary progressive forms (Table 5). We observed a tendency in patients with EDSS progression at two years to have shorter median disease duration if compared to patients without such progression (6.0 years [4.0-10.2] versus 11.5 years [5.0-18.2],  $p = 0,071$ , Mann-Whitney test).

#### *Exploratory analyses*

We conducted statistical analyses aiming to evaluate if T25FW, SDMT and 9-HPT progression one year after treatment initiation could predict EDSS-progression during the second year of treatment. 46.2% (n=6) of patients with significant T25FW alteration after one year of treatment had EDSS progression in the second year of treatment, whereas only 22.2% (n=4) of patients without T25FW alteration have progressed on the EDSS in the second year ( $p = 0,16$ , Chi-Squared-test). However due to missing data no valid conclusion can be drawn.

#### *Discussion*

This is to our knowledge the largest cohort with a prolonged follow-up of progressive MS patients treated with anti-CD20 antibodies, outside of clinical trials. After two years of treatment, 38.9 % of patients have experienced disease progression as evaluated by the EDSS.



The real-world setting of our study and the large number of included patients inform us accurately about the tolerance and effectiveness of anti-CD20 antibodies in progressive MS, outside of the strict boundaries of clinical trials. The regularly repeated complete clinical evaluations allow us to precisely depict the clinical evolution of treated patients.

As we expected, our patients had severe initial presentations with a median EDSS score of 6.0 at time of treatment initiation. MRI-lesions were numerous, and the disease duration was high. Many patients already had other immunosuppressive treatments before a decision was made to switch to anti-CD20 antibodies.

Treatment with anti-CD20-antibodies was well tolerated and even though in this real-world setting treatment interruptions were more frequent than in the initial clinical trials, these were not motivated by treatment-related adverse events.

We showed that the rate of disease progression decreases in the years after treatment initiation. Even though we cannot conclude on the more long-term effects, this suggests the effectiveness of anti-CD20-treatment in stabilising disease progression in progressive-MS. In our cohort, disease progression at 2 years was slightly more frequent than in the ORATORIO trial, but our patients were older and had much more severe presentations at baseline (median EDSS of 4.5 versus 6.0 in our cohort), which are known risk factors for progression(18)

We showed that standardised walking-assessment, upper limb function and cognitive evaluations are heavily correlated with EDSS scores. The strong correlations between all motor evaluations and SDMT, and the fact that our patients were not primarily affected on the upper limbs seem to show a relation between cognitive decline and worsening motor symptoms. It is however not possible to rule out that the worsening on the written SDMT evaluation is partially explained by a deterioration of upper limb function. Conducting an oral version of SDMT could limit this potential confounding factor in future studies.

More patients progressed on the T25FW walking assessment than on EDSS, as it was the case in the initial clinical trials(6). Regular clinical assessments of walking time using the T25FW can be useful in detecting patients with unstable disease, given that patients present alterations to their performance more frequently and sooner than with the EDSS.

Given the real-world setting, our study has some limitations. First, some patients were lost to follow-up which could in theory affect the validity of our results. Furthermore, evaluations other than EDSS have been obtained only in a subgroup of patients. No differences were apparent between patients that underwent these tests and those not, but residual confounding factors cannot be entirely eliminated. In addition, evaluations could not be confirmed at intermediate timepoints, so temporary alteration could be wrongly classified as progression.

In patients with progressive MS, detailed standardised assessments alternative to EDSS could help to detect patients with worsening disease and assessing only EDSS can falsely indicate stability of the disease. This could prove to be important as therapeutic alternatives become available and patients not responding to anti-CD20-antibodies have to be identified as early as possible.

In conclusion, our large cohort of patients with progressive MS treated with anti-CD20 antibodies, confirms the tolerance of these treatments in a real-world setting. The rate of disease progression tends to decrease in the years after treatment initiation. Standardised assessments other than EDSS could help to improve and accelerate detection of worsening disease. Further studies are needed to confirm this effect and to establish predictive factors of disease progression in treated patients.

## **DISCLOSURES**

The authors declare no conflict of interest regarding this study. No funding was received to perform this study.





The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

#### ACKNOWLEDGEMENT

We thank Liam Fielding for his thoughtful proofreading and language editing of the manuscript.

#### REFERENCES

1. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*. 2016 Nov;34(4):919–39.
2. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996 Apr;46(4):907–11.
3. Correale J, Gaitán MI, Ysraelit MC, Fiol MP. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain*. 2017 Mar 1;140(3):527–46.
4. Greenfield AL, Hauser SL. B-cell Therapy for Multiple Sclerosis: Entering an era. *Ann Neurol*. 2018 Jan;83(1):13–26.
5. Comi G, Bar-Or A, Lassmann H, Uccelli A, Hartung H-P, Montalban X, et al. Role of B Cells in Multiple Sclerosis and Related Disorders. *Ann Neurol*. 2021 Jan;89(1):13–23.
6. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209–20.
7. Wolinsky JS, Arnold DL, Brochet B, Hartung H-P, Montalban X, Naismith RT, et al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020 Dec;19(12):998–1009.
8. Daniels K, van der Nat PB, Frequin STFM, van der Wees PJ, Biesma DH, Hoogervorst ELJ, et al. Real-World Results of Ocrelizumab Treatment for Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Mult Scler Int*. 2020;2020:5463451.
9. Naegelin Y, Naegelin P, von Felten S, Lorscheider J, Sonder J, Uitdehaag BMJ, et al. Association of Rituximab Treatment With Disability Progression Among Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019 Mar 1;76(3):274–81.
10. Coban H, Germaine S, Dimaandal I, Haberli N, Padam C, Creed MA, et al. Real-world experience of ocrelizumab initiation in a diverse multiple sclerosis population. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 May 19;53:103021.
11. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444–52.
12. Kieseier BC, Pozzilli C. Assessing walking disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 Jul;18(7):914–24.
13. Feys P, Lamers I, Francis G, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, et al. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017 Apr;23(5):711–20.



14. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R, et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017 Apr;23(5):721–33.
15. pvalue.io, a Graphic User Interface to the R statistical analysis software for scientific medical publications [Internet]. Medistica; 2020. Available from: Available on: <https://www.pvalue.io/fr>
16. JASP. JASP Team; 2020.
17. Kiely KM, Butterworth P, Watson N, Wooden M. The Symbol Digit Modalities Test: Normative Data from a Large Nationally Representative Sample of Australians. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2014 Dec 1;29(8):767–75.
18. Zeydan B, Kantarci OH. Impact of Age on Multiple Sclerosis Disease Activity and Progression. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020 Jul;20(7):24.



Bibliographie

1. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2015 Sep;5(9):e00362.
2. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris).* 2016 Jan;172(1):3–13.
3. Lassmann H. Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2013 Oct 15;333(1–2):1–4.
4. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162–73.
5. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 1996 Apr;46(4):907–11.
6. Cree BAC, Arnold DL, Chataway J, Chitnis T, Fox RJ, Pozo Ramajo A, et al. Secondary Progressive Multiple Sclerosis: New Insights. *Neurology.* 2021 Aug 24;97(8):378–88.
7. Fambiatos A, Jokubaitis V, Horakova D, Kubala Havrdova E, Trojano M, Prat A, et al. Risk of secondary progressive multiple sclerosis: A longitudinal study. *Mult Scler.* 2020 Jan;26(1):79–90.
8. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA.* 2021 Feb 23;325(8):765–79.
9. Katz Sand I, Krieger S, Farrell C, Miller AE. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014 Oct;20(12):1654–7.
10. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014 Jul 15;83(3):278–86.
11. Lassmann H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2018;9:3116.
12. Filippi M, Preziosa P, Langdon D, Lassmann H, Paul F, Rovira À, et al. Identifying Progression in Multiple Sclerosis: New Perspectives. *Annals of Neurology.* 2020;88(3):438–52.
13. Filippi M, Brück W, Chard D, Fazekas F, Geurts JGG, Enzinger C, et al. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2019 Feb;18(2):198–210.
14. Rocca MA, Battaglini M, Benedict RHB, De Stefano N, Geurts JGG, Henry RG, et al. Brain MRI atrophy quantification in MS: From methods to clinical application. *Neurology.* 2017 Jan 24;88(4):403–13.
15. Machado-Santos J, Saji E, Tröscher AR, Paunovic M, Liblau R, Gabriely G, et al. The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue-resident CD8+ T lymphocytes and B cells. *Brain.* 2018 Jul 1;141(7):2066–82.
16. Graf J, Mares J, Barnett M, Aktas O, Albrecht P, Zamvil SS, et al. Targeting B Cells to Modify MS, NMO/S, and MOGAD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 Dec 16;8(1):e918.



17. Comi G, Bar-Or A, Lassmann H, Uccelli A, Hartung HP, Montalban X, et al. Role of B Cells in Multiple Sclerosis and Related Disorders. *Ann Neurol*. 2021 Jan;89(1):13–23.
18. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009 May;132(Pt 5):1175–89.
19. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444–52.
20. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2014 Mar 25;14:58.
21. Hyland M, Rudick RA. Challenges to clinical trials in multiple sclerosis: outcome measures in the era of disease-modifying drugs. *Curr Opin Neurol*. 2011 Jun;24(3):255–61.
22. Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C, Filippi M, Geurts JJ, Hamalainen P, et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology*. 2018 Feb 6;90(6):278–88.
23. Romero K, Shammi P, Feinstein A. Neurologists' accuracy in predicting cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Jul;4(4):291–5.
24. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*. 1999 May;122 ( Pt 5):871–82.
25. Rudick RA, Polman CH, Cohen JA, Walton MK, Miller AE, Confavreux C, et al. Assessing disability progression with the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler*. 2009 Aug;15(8):984–97.
26. Cadavid D, Cohen JA, Freedman MS, Goldman MD, Hartung HP, Havrdova E, et al. The EDSS-Plus, an improved endpoint for disability progression in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017 Jan;23(1):94–105.
27. Oh J, Alikhani K, Bruno T, Devonshire V, Giacomini PS, Giuliani F, et al. Diagnosis and management of secondary-progressive multiple sclerosis: time for change. *Neurodegenerative Disease Management*. 2019 Dec;9(6):301–17.
28. Campbell E, Coulter EH, Mattison PG, Miller L, McFadyen A, Paul L. Physiotherapy Rehabilitation for People With Progressive Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2016 Jan 1;97(1):141-151.e3.
29. Patti F, Ciancio MR, Reggio E, Lopes R, Palermo F, Cacopardo M, et al. The impact of outpatient rehabilitation on quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2002 Jul 1;249(8):1027–33.
30. Leary SM, Miller DH, Stevenson VL, Brex PA, Chard DT, Thompson AJ. Interferon beta-1a in primary progressive MS: an exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology*. 2003 Jan 14;60(1):44–51.
31. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Kooijmans MF, et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology*. 2002 Sep 10;59(5):679–87.





32. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2007 Jan;61(1):14–24.
33. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BAC, Wolinsky JS, Weiner H, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1075–84.
34. Kapoor R, Ho PR, Campbell N, Chang I, Deykin A, Forrestal F, et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*. 2018 May;17(5):405–15.
35. Perini P, Gallo P. Cyclophosphamide is effective in stabilizing rapidly deteriorating secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol*. 2003 Jul;250(7):834–8.
36. Zephir H, de Seze J, Duhamel A, Debouverie M, Hauteceur P, Lebrun C, et al. Treatment of progressive forms of multiple sclerosis by cyclophosphamide: a cohort study of 490 patients. *J Neurol Sci*. 2004 Mar 15;218(1–2):73–7.
37. Perini P, Calabrese M, Rinaldi L, Gallo P. The safety profile of cyclophosphamide in multiple sclerosis therapy. *Expert Opin Drug Saf*. 2007 Mar;6(2):183–90.
38. Patti F, Lo Fermo S. Lights and shadows of cyclophosphamide in the treatment of multiple sclerosis. *Autoimmune Dis*. 2011 Mar 15;2011:961702.
39. Uccelli A, Capello E, Fenoglio D, Incagliato M, Valbonesi M, Mancardi GL. Intravenous immunoglobulin, plasmalymphocytapheresis and azathioprine in chronic progressive multiple sclerosis. *Ital J Neurol Sci*. 1994 Feb;15(1):51–3.
40. Efficacy and toxicity of cyclosporine in chronic progressive multiple sclerosis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. The Multiple Sclerosis Study Group. *Ann Neurol*. 1990 Jun;27(6):591–605.
41. Pöhlau D, Przuntek H, Sailer M, Bethke F, Koehler J, König N, et al. Intravenous immunoglobulin in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study. *Mult Scler*. 2007 Nov;13(9):1107–17.
42. Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, Daughtry MM, Schwetz KM, Fischer J, et al. Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1995 Jan;37(1):30–40.
43. Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. Methotrexate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD003208.
44. Kapoor R, Furby J, Hayton T, Smith KJ, Altmann DR, Brenner R, et al. Lamotrigine for neuroprotection in secondary progressive multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):681–8.
45. Ransohoff RM. Immune-cell crosstalk in multiple sclerosis. *Nature*. 2018 Nov;563(7730):194–5.



46. Lee-Chang C, Zéphir H, Top I, Dubucquoi S, Trauet J, Prin L, et al. B-cell subsets up-regulate  $\alpha 4$  integrin and accumulate in the cerebrospinal fluid in clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis onset. *Neurosci Lett*. 2011 Jan 10;487(3):273–7.
47. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol*. 2005 Jun;62(6):865–70.
48. Lovato L, Willis SN, Rodig SJ, Caron T, Almendinger SE, Howell OW, et al. Related B cell clones populate the meninges and parenchyma of patients with multiple sclerosis. *Brain*. 2011 Feb;134(Pt 2):534–41.
49. Obermeier B, Lovato L, Mentele R, Brück W, Forne I, Imhof A, et al. Related B cell clones that populate the CSF and CNS of patients with multiple sclerosis produce CSF immunoglobulin. *J Neuroimmunol*. 2011 Apr;233(1–2):245–8.
50. Stern JNH, Yaari G, Vander Heiden JA, Church G, Donahue WF, Hintzen RQ, et al. B cells populating the multiple sclerosis brain mature in the draining cervical lymph nodes. *Sci Transl Med*. 2014 Aug 6;6(248):248ra107.
51. Kuenz B, Lutterotti A, Ehling R, Gneiss C, Haemmerle M, Rainer C, et al. Cerebrospinal fluid B cells correlate with early brain inflammation in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2008 Jul 2;3(7):e2559.
52. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol*. 2004 Apr;14(2):164–74.
53. Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain*. 2007 Apr;130(Pt 4):1089–104.
54. Ernst JA, Li H, Kim HS, Nakamura GR, Yansura DG, Vandlen RL. Isolation and characterization of the B-cell marker CD20. *Biochemistry*. 2005 Nov 22;44(46):15150–8.
55. Beers SA, Chan CHT, French RR, Cragg MS, Glennie MJ. CD20 as a target for therapeutic type I and II monoclonal antibodies. *Semin Hematol*. 2010 Apr;47(2):107–14.
56. Klein C, Lammens A, Schäfer W, Georges G, Schwaiger M, Mössner E, et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *MAbs*. 2013 Feb;5(1):22–33.
57. Stüve O, Cepok S, Elias B, Saleh A, Hartung HP, Hemmer B, et al. Clinical stabilization and effective B-lymphocyte depletion in the cerebrospinal fluid and peripheral blood of a patient with fulminant relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2005 Oct;62(10):1620–3.
58. Monson NL, Cravens PD, Frohman EM, Hawker K, Racke MK. Effect of rituximab on the peripheral blood and cerebrospinal fluid B cells in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2005 Feb;62(2):258–64.
59. Leussink VI, Lehmann HC, Meyer zu Hörste G, Hartung HP, Stüve O, Kieseier BC. Rituximab induces clinical stabilization in a patient with fulminant multiple sclerosis not responding to natalizumab. Evidence for disease heterogeneity. *J Neurol*. 2008 Sep;255(9):1436–8.



60. Stüve O, Leussink VI, Fröhlich R, Hemmer B, Hartung HP, Menge T, et al. Long-term B-lymphocyte depletion with rituximab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009 Feb;66(2):259–61.
61. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008 Feb 14;358(7):676–88.
62. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009 Oct;66(4):460–71.
63. Alcalá C, Gascón F, Pérez-Miralles F, Gil-Perotín S, Navarré A, Boscá I, et al. Efficacy and safety of rituximab in relapsing and progressive multiple sclerosis: a hospital-based study. *J Neurol*. 2018 Jul;265(7):1690–7.
64. Naegelin Y, Naegelin P, von Felten S, Lorscheider J, Sonder J, Uitdehaag BMJ, et al. Association of Rituximab Treatment With Disability Progression Among Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019 Mar 1;76(3):274–81.
65. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Björck A, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology*. 2016 Nov 15;87(20):2074–81.
66. Zecca C, Bovis F, Novi G, Capobianco M, Lanzillo R, Frau J, et al. Treatment of multiple sclerosis with rituximab: A multicentric Italian-Swiss experience. *Mult Scler*. 2020 Oct;26(12):1519–31.
67. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):221–34.
68. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209–20.
69. OCREVUS (ocrelizumab), immunosuppresseur (SEP d'emblée progressive) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2022 Jul 14]. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2863557/fr/ocrevus-ocrelizumab-immunosuppresseur-sep-d-emblee-progressive](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2863557/fr/ocrevus-ocrelizumab-immunosuppresseur-sep-d-emblee-progressive)
70. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):546–57.
71. Wolinsky JS, Arnold DL, Brochet B, Hartung HP, Montalban X, Naismith RT, et al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020 Dec;19(12):998–1009.
72. Hellgren J, Risedal A, Källén K. Rituximab in multiple sclerosis at general hospital level. *Acta Neurol Scand*. 2020 Jun;141(6):491–9.
73. Airas L, Nylund M, Mannonen I, Matilainen M, Sucksdorff M, Rissanen E. Rituximab in the treatment of multiple sclerosis in the Hospital District of Southwest Finland. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 May;40:101980.



74. Mathew T, John SK, Kamath V, Murgod U, Thomas K, Baptist AA, et al. Efficacy and safety of rituximab in multiple sclerosis: Experience from a developing country. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Aug;43:102210.
75. Bellinvia A, Prestipino E, Portaccio E, Razzolini L, Fonderico M, Fratangelo R, et al. Experience with rituximab therapy in a real-life sample of multiple sclerosis patients. *Neurol Sci*. 2020 Oct;41(10):2939–45.
76. Coban H, Germaine S, Dimaandal I, Haberli N, Padam C, Creed MA, et al. Real-world experience of ocrelizumab initiation in a diverse multiple sclerosis population. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 May 19;53:103021.
77. Garcia-Cañibano B, Ouanes S, Ganesan GS, Yousuf W, Humos B, Baig T, et al. Real-world experience of ocrelizumab in multiple sclerosis in an Arab population. *J Drug Assess*. 2021;10(1):106–13.
78. Pontieri L, Blinkenberg M, Bramow S, Papp V, Rasmussen PV, Kant M, et al. Ocrelizumab treatment in multiple sclerosis: A Danish population-based cohort study. *Eur J Neurol*. 2022 Feb;29(2):496–504.
79. Rojas JI, Patrucco L, Fruns M, Hornung G, Flores J, Carnero Contentti E, et al. Real-world experience of ocrelizumab in multiple sclerosis patients in Latin America. *Arq Neuropsiquiatr*. 2021 Apr;79(4):305–9.
80. Sempere AP, Berenguer-Ruiz L, Borrego-Soriano I, Burgos-San Jose A, Concepcion-Aramendia L, Volar L, et al. Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: A Real-World Study From Spain. *Front Neurol*. 2020;11:592304.
81. Fernandez-Diaz E, Perez-Vicente JA, Villaverde-Gonzalez R, Berenguer-Ruiz L, Candelieri Merlicco A, Martinez-Navarro ML, et al. Real-world experience of ocrelizumab in multiple sclerosis in a Spanish population. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 Feb;8(2):385–94.
82. Prockl V, Nickel FT, Utz KS, Fröhlich K, Engelhorn T, Hilz MJ, et al. Real world application of ocrelizumab in multiple sclerosis: Single-center experience of 128 patients. *J Neurol Sci*. 2020 Aug 15;415:116973.
83. Daniels K, van der Nat PB, Frequin STFM, van der Wees PJ, Biesma DH, Hoogervorst ELJ, et al. Real-World Results of Ocrelizumab Treatment for Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Mult Scler Int*. 2020;2020:5463451.
84. Weber MS, Buttman M, Meuth SG, Dirks P, Muros-Le Rouzic E, Eggebrecht JC, et al. Safety, Adherence and Persistence in a Real-World Cohort of German MS Patients Newly Treated With Ocrelizumab: First Insights From the CONFIDENCE Study. *Front Neurol*. 2022;13:863105.
85. Alcalá C, Quintanilla-Bordás C, Gascón F, Sempere AP, Navarro L, Carcelén-Gadea M, et al. Effectiveness of rituximab vs. ocrelizumab for the treatment of primary progressive multiple sclerosis: a real-world observational study. *J Neurol*. 2022 Jul;269(7):3676–81.
86. Einsiedler M, Kremer L, Fleury M, Collongues N, De Sèze J, Bigaut K. Anti-CD20 immunotherapy in progressive multiple sclerosis: 2-year real-world follow-up of 108 patients. *J Neurol*. 2022 Apr 17;
87. Kieseier BC, Pozzilli C. Assessing walking disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 Jul;18(7):914–24.





88. Feys P, Lamers I, Francis G, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, et al. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017 Apr;23(5):711–20.
89. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R, et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017 Apr;23(5):721–33.
90. Medistica. pvalue.io, a GUI of R statistical software for scientific medical publications. [Internet]. pvalue.io. 2019 [cited 2022 Jul 28]. Available from: <https://www.pvalue.io>
91. JASP Team. JASP (Version 0.16.3)[Computer software] [Internet]. 2022. Available from: <https://jasp-stats.org/>
92. Hobart J, Ziemssen T, Feys P, Linnebank M, Goodman AD, Farrell R, et al. Assessment of Clinically Meaningful Improvements in Self-Reported Walking Ability in Participants with Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III ENHANCE Trial of Prolonged-Release Fampridine. *CNS Drugs*. 2019 Jan;33(1):61–79.
93. Kiely KM, Butterworth P, Watson N, Wooden M. The Symbol Digit Modalities Test: Normative Data from a Large Nationally Representative Sample of Australians. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2014 Dec 1;29(8):767–75.
94. Zeydan B, Kantarci OH. Impact of Age on Multiple Sclerosis Disease Activity and Progression. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020 Jul;20(7):24.
95. Granziera C, Wuerfel J, Barkhof F, Calabrese M, De Stefano N, Enzinger C, et al. Quantitative magnetic resonance imaging towards clinical application in multiple sclerosis. *Brain*. 2021 Jun 22;144(5):1296–311.
96. Eshaghi A, Young AL, Wijeratne PA, Prados F, Arnold DL, Narayanan S, et al. Identifying multiple sclerosis subtypes using unsupervised machine learning and MRI data. *Nat Commun*. 2021 Apr 6;12(1):2078.
97. Pontillo G, Penna S, Coccozza S, Quarantelli M, Gravina M, Lanzillo R, et al. Stratification of multiple sclerosis patients using unsupervised machine learning: a single-visit MRI-driven approach. *Eur Radiol*. 2022 Aug;32(8):5382–91.
98. Kapoor R, Smith KE, Allegretta M, Arnold DL, Carroll W, Comabella M, et al. Serum neurofilament light as a biomarker in progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2020 Sep 8;95(10):436–44.
99. Uher T, Havrdova EK, Benkert P, Bergsland N, Krasensky J, Srpova B, et al. Measurement of neurofilaments improves stratification of future disease activity in early multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2021 Nov;27(13):2001–13.
100. Fernández-Paredes L, Casrouge A, Decalf J, de Andrés C, Villar LM, Pérez de Diego R, et al. Multimarker risk stratification approach at multiple sclerosis onset. *Clin Immunol*. 2017 Aug;181:43–50.
101. Stoessel D, Stellmann JP, Willing A, Behrens B, Rosenkranz SC, Hodecker SC, et al. Metabolomic Profiles for Primary Progressive Multiple Sclerosis Stratification and Disease Course Monitoring. *Front Hum Neurosci*. 2018;12:226.



102. Vermersch P, Brieva-Ruiz L, Fox RJ, Paul F, Ramio-Torrenta L, Schwab M, et al. Efficacy and Safety of Masitinib in Progressive Forms of Multiple Sclerosis: A Randomized, Phase 3, Clinical Trial. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022 May;9(3):e1148.
103. Gold R, Piani-Meier D, Kappos L, Bar-Or A, Vermersch P, Giovannoni G, et al. Siponimod vs placebo in active secondary progressive multiple sclerosis: a post hoc analysis from the phase 3 EXPAND study. *J Neurol*. 2022 Sep;269(9):5093–104.
104. Arnold DL, Piani-Meier D, Bar-Or A, Benedict RH, Cree BA, Giovannoni G, et al. Effect of siponimod on magnetic resonance imaging measures of neurodegeneration and myelination in secondary progressive multiple sclerosis: Gray matter atrophy and magnetization transfer ratio analyses from the EXPAND phase 3 trial. *Mult Scler*. 2022 Sep;28(10):1526–40.
105. Rice CM, Sarkar P, Walsh P, Owen D, Bidgood C, Smith P, et al. Repeat infusion of autologous bone marrow cells in progressive multiple sclerosis - A phase I extension study (SIAMMS II). *Mult Scler Relat Disord*. 2022 May;61:103782.



Déclaration sur l'honneur**DÉCLARATION SUR  
L'HONNEUR**

Faculté de médecine  
médicinal et sciences de la santé  
Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom EINSIEDLER Prénom Maximilien

Ayant été informé(e) qu'en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitué d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1991 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente.

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera strictement automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université.

*fatteste sur l'honneur*

N'ai pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main :** « fatteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encaissais en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'affirme sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encaissais en cas de déclaration erronée ou incomplète.*

Signature originale :

à Strasbourg le 7/10/2022

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

## RÉSUMÉ :

L'immunothérapie par anticorps monoclonaux anti-CD20 est depuis peu utilisée en tant que traitement de la sclérose en plaques progressive. Les données en vie réelle sont peu nombreuses.

L'objectif de cette étude est de décrire une cohorte de patients atteints de SEP progressive traités par ocrelizumab ou rituximab en dehors des études cliniques initiales.

Cette étude de cohorte monocentrique prospective réalisée aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg inclut les patients atteints de SEP primaire progressive ou secondairement progressive ayant débuté un traitement par immunothérapie anti-CD20 avant juin 2019. A chaque visite semestrielle, la progression de la maladie a été évaluée selon le score EDSS (Expanded Disability Status Scale). De plus, une évaluation clinique complète et standardisée a été réalisée de manière régulière comprenant notamment une évaluation de la marche avec le T25FW (Timed-25 Foot Walk), de la dextérité manuelle avec le 9-HPT (9-Hole Peg Test) et des fonctions cognitives avec le SDMT (Symbol Digit Modalities Test). Le critère principal de l'analyse était la progression de l'EDSS (d'au moins 1 point si  $EDSS \leq 5,5$  et d'au moins 0,5 points si  $EDSS \geq 6,0$ ).

108 patients ont pu être inclus, d'âge médian à l'inclusion de 53 ans [48,0 – 58,0]. 72 % des patients étaient atteints de SEP primaire progressive. L'EDSS médian à l'initiation du traitement était de 6.0 [4.0 – 6.5]. L'EDSS était significativement corrélé avec les évaluations de la marche, de la dextérité manuelle et de la cognition. Après 2 ans de traitement, 38,9 % des patients avaient une progression significative de l'EDSS par rapport à l'initiation du traitement.

Cette cohorte confirme la tolérance de ces traitements dans un contexte de vie réelle. Une évaluation clinique standardisée répétée pourrait améliorer la détection précoce de patients à risque d'aggravation. Des études complémentaires sont nécessaires pour établir des facteurs prédictifs.

Rubrique de classement : Neurologie

Mots-clés : Sclérose en plaques progressive, Immunothérapie, Anticorps monoclonaux

Président : Pr. Jérôme De Sèze

Assesseurs : Pr. Christine Tranchant, Pr. Nicolas Collongues, Dr. Kévin Bigaut

Adresse de l'auteur : 19A, rue du fossé des treize, 67000 Strasbourg